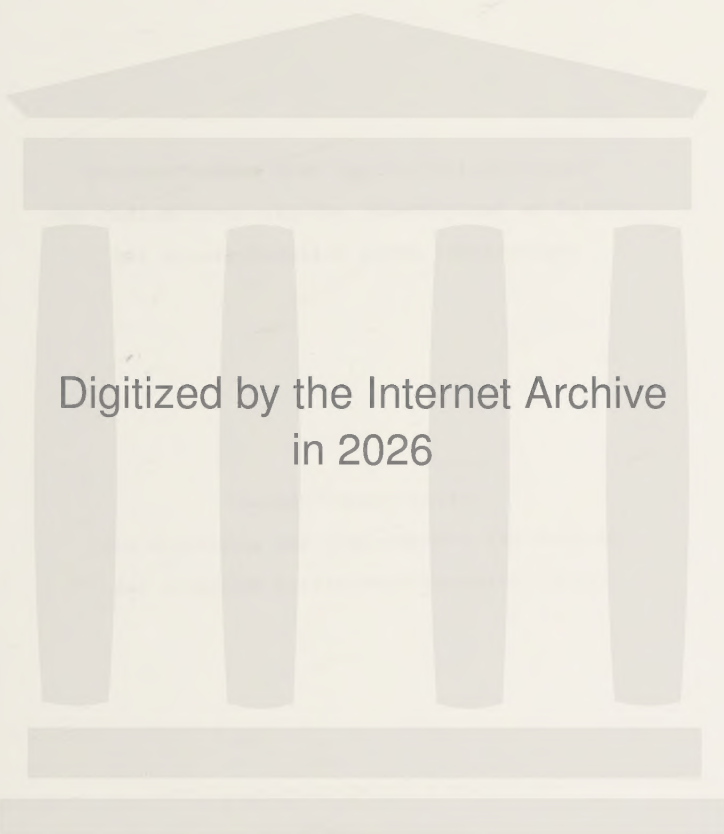


Alfter, Günter

Diss. Mainz

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554414_0009

Aus dem Institut für klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen über das Verteilungsmuster
von radioaktivem Yttrium (^{88}Y -Yttrium) an Ratten
bei unterschiedlich hohen Trägermengen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Günter Alfter
aus Sinzig

Mainz 1985

Dekan: Prof. Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Kutzner

2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Eißner

Tag der Promotion: 19.11.1985

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. EINLEITUNG

B. MATERIAL UND METHODE

B.1. Verwendete Substanzen

B.1.1. Yttrium

B.1.2. Radiolabeltop 88-Yttrium

B.1.3. Trägermaterial

B.1.4. Herstellung der radioaktiven Präparate

B.2. Versuchstiere

B.2.1. Applikation des Yttrium-Präparates

B.2.2. Organengewinnung

B.3. Messung der Organaktivität

B.4. Berechnung der Resultate

B.4.1. Organaktivität

B.4.2. Statistische Auswertung

C. ERGEBNISSE

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. TABELLENANHANG

G. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Organverteilungsmuster von radioaktiven Isotopen bei tierischen Organismen haben einen wichtigen Stellenwert im Bereich der Nuklearmedizin. Sie bieten die Möglichkeit, das Verhalten von zahlreichen Radionukliden im Organismus verschiedener Säugetiere unter den unterschiedlichsten Versuchsbedingungen zu untersuchen, um daraus auf ein ähnliches Verhalten im menschlichen Organismus schließen zu können.

In den 20er Jahren fanden zunächst markiertes Blei und Wismut Anwendung bei Organverteilungsuntersuchungen an Kaninchen. Das Wirkungsfeld der Isotopenindikatoren wurde durch die Entdeckung der künstlich erzeugten Radioaktivität durch Frédéric und Irène Joliot-Curie 1932 ganz wesentlich erweitert. In den folgenden Jahren erforschte man immer mehr Möglichkeiten, künstliche radioaktive Isotope nahezu aller Elemente herzustellen, wobei die Kernumwandlung durch geladene Teilchen im Cyclotron die beste Voraussetzung bot, künstliche Radionuklide in trägerfreier Form zu gewinnen (20), (21).

In den 40er und 50er Jahren war das Verhalten von Radionukliden und speziell auch von Radio-Yttrium Gegenstand zahlreicher Untersuchungen hinsichtlich der Organaffinität, Kolloidbildung, Komplexbildung und Retention, um nur einige Problemstellungen zu nennen (36).

Auch die Applikationsform zeigte wesentlichen Einfluß auf die Organanreicherung.

Hohe Knochenaffinität wurde für Radio-Yttrium in geeigneter Komplexform nach intravenöser (i.v.) bzw. intrakardialer Injektion nachgewiesen (1), (12), (19), (32). Subkutane Applikationen erzeugten ähnliche Verteilungsmuster, wobei jedoch ein Großteil der Aktivität an der Injektionsstelle verblieb, um langsam in die Blutbahn abgegeben zu werden (7), (13), (45).

Nach intraperitonealen Injektionen zeigten sich höchste Aktivitätsablagerungen in den Organen des Bauchraumes mit besonderer Affinität zum Pankreas (16), (44), (45).

Der Einfluß eines isotopischen Trägers auf das Organverteilungsmuster wurde schon von Dudley (8) und Spode (13) untersucht. Die Ergebnisse zeigten nach trägerfreier Applikation von Radio-Yttrium eine hohe Affinität zum Skelett neben geringen Anreicherungen in retikulo-histiocytären (RHS) Geweben, wogegen hohe Trägerkonzentrationen über eine verstärkte Kolloidbildung zu hohen Ablagerungen im RHS führten, d.h. geringe Skelettanreicherung neben hohen Leber- und Milzwerten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Veränderungen im Organverteilungsmuster nach i.v.-Applikation eines Radio-Yttrium-Citratkomplexes in Abhängigkeit von der Trägerkonzentration bei sonst konstanten Versuchsbedingungen zu untersuchen. Durch steigende Mengen eines isotopischen Trägerzusatzes soll herausgefunden werden, ab welcher Konzentration eine vermehrte Speicherung im RHS infolge verstärkter Kolloidbildung eintritt und wie sich das Organverteilungsmuster bei weiter steigenden Trägermengen verändert.

B. MATERIAL UND METHODE

B.1. Verwendete Substanzen

B.1.1. Yttrium

Yttrium ist ein dreiwertiges Seltene-Erden-Element der III. Nebengruppe mit der Ordnungszahl 39. Seine relative Häufigkeit in der Erdkruste liegt bei etwa 0,0028%, wobei sich das natürliche Vorkommen weitgehend auf das stabile Isotop 89-Yttrium beschränkt (35), (47).

Von dem Element Yttrium wurden bisher 34 Isotope beschrieben (^{81}Y - ^{102}Y) (30).

Das natürliche Vorkommen konzentriert sich auf die Mineralien Ytterbit, Xenotin, Fergusomit und Gagarinit in den Ländern Norwegen, UdSSR und Grönland (24).

Bisher konnte für Yttrium keine physiologische Funktion im menschlichen Organismus nachgewiesen werden (5), (21).

Graul (15) weist jedoch schon 1956 auf eine höhere Strahlengefährdung für Reaktorpersonal hin, die er aus einer Knochenspeicherung von Spaltprodukten wie 90-Strontium und 90-Yttrium infolge einer möglichen Inkorporation ableitete.

Nach einer Isotopeneinteilung der International Atomic Energy Agency (IAEA) werden ^{90}Sr und ^{90}Y zu den Radionukliden mit einer sehr hohen Radiotoxizität eingeteilt (31).

90-Yttrium hat auch in seiner Eigenschaft als Tochterprodukt des bei atomaren Explosionen entstehenden und im menschlichen Organismus gespeicherten 90-Strontium ein steigendes Interesse erfahren. So konnte in den 60er Jahren in einer Studie in der Sowjetunion vereinzelt eine erhöhte ^{90}Sr -Ablagerung im menschlichen Skelett

nachgewiesen werden (33). Das entstehende Spaltprodukt ^{90}Y belastet den Organismus mit einer viermal höheren Strahlendosis als das ^{90}Sr und gelangt über die Blutbahn zum Teil in andere Organe wie Leber, Milz und Nieren (32).

B.1.2. Radioisotop 88-Yttrium

Für die Versuchsdurchführung wurde als Radioindikator der Gammastrahler 88-Yttrium genommen. Die Messung von Gammastrahlen stellt bedeutend geringere Anforderungen an die Präparationstechnik als die Messung von Betastrahlen. Bezüglich der Meßtechnik ist lediglich für eine konstante Geometrie zu sorgen (39).

Yttrium-88 hat eine Halbwertszeit von 106,6 Tagen. Seine Gammastrahlung zeigt eine Energie von 0,898 MeV (30).

^{88}Y wurde von der Firma Amersham-Buchler in Braunschweig bezogen. Es handelte sich dabei um trägerfreies Yttrium-Chlorid ($\approx 0,1 \mu\text{g Y/ml}$) in 0,1n HCL mit einer spezifischen Aktivität von $0,63 \mu\text{Ci/ml}$. Das Präparat wurde von 0,7 ml mit 0,1n HCL ad 10 ml aufgefüllt. Abb. 1 zeigt das vereinfachte Zerfallsschema von ^{88}Y (30).

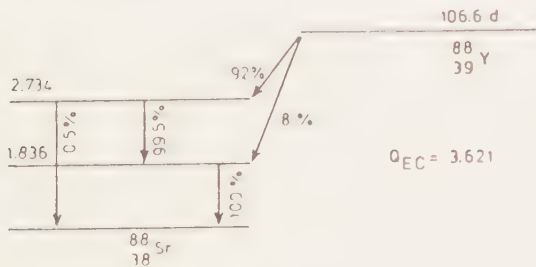


Abb. 1: Zerfallsschema von 88-Yttrium

B.1.3. Trägermaterial

Als Trägermaterial wurde für alle Versuchsreihen das inaktive 89-Yttrium verwendet. Yttrium als gereinigtes Metall verbindet sich in einem Sauerstoffstrom bei Erhitzen auf ca. 400 Grad Celsius zu Yttriumoxid (Y_2O_3), wobei sich bei diesem Verfahren der höchste Reinheitsgrad erreichen läßt (24).

Yttriumoxid lag für die Versuche als 99,9 %iges Pulver von der Firma Kurt Rasmus & Co Hamburg vor.

Nach Planung der Versuche sollte den Tieren in steigender Konzentration Trägermaterial bis zu 16 mg Y/kg Körpergewicht injiziert werden. Bei einem angenommenen Durchschnittsgewicht von ca. 330 g ergibt dies einen Wert von 5,28 mg/Tier. Da die Präparate für jeweils 5 Tiere hergestellt wurden, ergab dies unter Berücksichtigung von etwaigen Gewichtsschwankungen der Tiere eine geplante Menge von $(5 \text{ plus } 1) \times 5,28 = 31,68 \text{ mg}$. Nach einer 1 : 2-Verdünnung dieser Menge in 5 Stufen erhält man analog der geplanten Trägermengen von 16 mg abfallend bis zu 0,5 mg Y/kg KG die gewünschten Ausgangsmengen. Für eine 10-ml-Lösung mit einer Konzentration von 31,68 mg/ml wurden also $31,68 \text{ mg} \times 10 = 316,8 \text{ mg}$ Yttrium benötigt, was nach entsprechenden molaren Verhältnissen einer Yttriumoxid-Menge von 402,3 mg entspricht.

Yttriumoxid erwies sich jedoch in 1-normaler Salzsäure als nicht genügend lösungsfähig. Erst die Zugabe von Salpetersäure in entsprechendem stöchiometrischen Verhältnis und zusätzliches Erhitzen auf ca. 90 Grad Celsius brachte das Yttriumoxid in Lösung. Diese wurde in einem Erlemeyer-Kolben ad 10 ml aufgefüllt und in ein evakuiertes Fläschchen für Injektionszwecke überführt, so daß eine Lösung von 31,68 mg Yttrium/ml zur Verfügung stand. Für die eigentlichen Versuche erwiesen sich jedoch Trägermengen von 0,01 mg bis zu 1,00 mg Y/kg KG als

ausreichend, um die zu erwartende Kolloidbildung zu erzielen. Zweckmäßigerweise wurden so noch weitere Verdünnungsstufen von jeweils 1 : 10 vorgenommen, um Lösungen mit den Konzentrationen 31,68 mg Y/ml, 3,168 mg Y/ml, 0,317 mg Y/ml und 0,032 mg Y/ml bereitzustellen zu haben.

B.1.4. Herstellung der radioaktiven Präparate

Da Y^{3+} oberhalb von pH 4-5 eine starke Tendenz zur Hydroxidausfällung und damit Kolloidbildung zeigt, kann das Ion in vitro nur durch Komplexierung in Lösung gehalten werden (41).

Eine optimale Komplexierung wurde in der Vergangenheit durch Bildung eines Citratkomplexes bei Citratüberschuß in Anwesenheit von Trispuffer eingehend untersucht, um eine hohe Knochenaffinität zu erreichen (26), (29).

Ein vergleichbares Schema sollte auch für die folgenden Untersuchungen zur Anwendung kommen. Als Citrat-Reagenz kam ein zur Blutkonservierung gebräuchlicher ACD-Stabilisator zur Anwendung:

ACD-Stabilisator:

- Na-Citric. x 2 H ₂ O	13,2 g
- H-Citric.	4,4 g
- Glucose	14,7 g
- Aqua dest.	ad 1 000 ml $\approx$ 0,076 ml/l

Die Herstellung der trägerfreien Präparate mit Yttrium-Citrat geschah nach folgender Arbeitsanleitung:

Zu 1 ml Aktivität ($^{88}Y^{3+}$) in salzsaurer Lösung wurde 1 ml ACD-Stabilisator hinzugegeben. Das ganze wurde mit 1 ml Tris (-hydroxymethyl) -Aminomethan auf pH 7

neutralisiert. Die klare Lösung wurde nach Sterilfiltration in ein Injektionsfläschchen für therapeutische Zwecke überführt. Pro Versuchstier war eine Injektionsmenge von 0,5 ml vorgesehen, entsprechend einer Aktivitätsdosis von ca. 5 μCi .

Bei der trägerhaltigen Präparation durfte eine 100%-Absättigung von Citrat durch die Y^{3+} -Ionen nicht überschritten werden, um eine Ausfällung zu vermeiden.

Durch einen Vorversuch wurde die Komplexbindungskapazität des ACD-Stabilisators in vitro getestet. Auf jeweils 1 ml Citrat, versetzt mit trägerfreiem 88-Yttrium, wurde in steigender Konzentration inaktives 89-Yttrium zugegeben und nach Neutralisation auf pH 7 ultrafiltriert, wodurch ausgefälltes Yttrium abgefiltert wurde.

Die nachfolgenden Aktivitätsmessungen ergaben, daß steigende Yttrium-Mengen bis 9,5 mg von 1 ml ACD-Stabilisator bei pH 7 in Lösung gehalten wurden, d.h. in Komplexform vorlagen. Eine 89-Yttrium-Zugabe von 12,7 mg führte jedoch zur Ausfällung, wodurch eine solche Lösung für Injektionszwecke unbrauchbar wurde, da eine Kolloidbildung schon in vitro vorlag.

Rechnerisch wurde entsprechend den molaren Verhältnissen für 1 ml ACD $\approx 0,076 \text{ mol/l}$ eine Komplexbindungskapazität von 10,14 mg Y^{3+} ermittelt.

Zur Versuchsdurchführung kamen Trägermengen bis zu 1 mg Y/kg KG zur Anwendung. Dies entspricht einer Yttrium-Menge von 3,17 mg auf 1 ml Citrat, d.h. es lag bei höchsten Trägermengen noch dreifacher Citrat-Überschuß vor.

Zur Herstellung einer trägerhaltigen Präparation kam folgende Arbeitsanleitung zur Anwendung:

Zu 1 ml inaktivem $^{89}\text{Y}^{3+}$ wurde 1 ml Aktivität ($^{88}\text{Y}^{3+}$) zugegeben. Nach Neutralisation mit Trispuffer auf pH 7 wurde das Ganze sterilfiltriert und wiederum in ein Fläschchen für Injektionszwecke überführt. Für etwaige

Gewichtsschwankungen der Tiere wurde die Applikationsmenge den einzelnen Gewichten angepaßt, um innerhalb einer Versuchsreihe einen konstanten Trägergehalt/kg KG zu garantieren.

B.2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten unbehandelte männliche Wistar-Ratten. Vor und während der Durchführung der Versuche wurden die Tiere mit einem Standard-Pellet-Futter (Altromin) und Wasser ad libitum ernährt.

B.2.1. Applikation des Yttriumpräparates

Die i.v.-Injektion des radioaktiven Präparates in eine Schwanzvene erfolgte in Äthernarkose. Dazu wurden Tuberkulinspritzen und Kanülen der Größe Nr. 18 genommen.

Die Volumina der Injektionsmengen im Gesamtversuch lagen zwischen 0,4 und 0,6 ml/Tier. Dabei wurden unterschiedlich schwere Tiere mit entsprechenden Applikationsmengen behandelt, um innerhalb einer Versuchsserie den Trägergehalt/kg Körpergewicht konstant zu halten. Tab. 1 gibt einen entsprechenden Überblick über den Versuchsaufbau.

Ver- suchs- reihe	Träger- menge (mg/kg KG)	rela- tive Citrat- menge	inji- ziertes Volumen (ml)	Akti- vität (μ Ci)	Versuchstiere	
					n	Gewicht (g)
A	0,000	1	0,5	5	10	$\bar{X}$ = 335,5 (315-350)
B	1,000	1	0,55-0,58	5	10	$\bar{X}$ = 449,0 (440-470)
C	0,125	1	0,50-0,56	5	10	$\bar{X}$ = 334,0 (315-345)
D	0,010	1	0,40-0,43	4,5	10	$\bar{X}$ = 335,0 (325-345)
E	0,050	1	0,41-0,43	4,5	10	$\bar{X}$ = 331,0 (325-340)
F	0,025	1	0,39-0,43	4,5	10	$\bar{X}$ = 324,0 (310-345)
G	0,025	0,5	0,37-0,43	4	5	$\bar{X}$ = 326,0 (290-340)
H	0,025	2	0,42-0,44	4	5	$\bar{X}$ = 338,0 (330-345)

Tab. 1: Anordnung der Tierversuche.

B.2.2. Organgewinnung

24 Stunden nach i.v.-Injektion der Radiopräparate wurden die Versuchstiere wiederum in Äthernarkose durch Herzpunktion getötet (10).

Dabei wurden Blutvolumina zwischen 4 und 7 ml abpunktiert. Zur Messung wurden davon 4-5 ml genommen. Weiterhin wurden folgende Organe bzw. Gewebe zur Messung entnommen (25): Leber (9,5-18,0 g), Milz (0,4-1,1 g), Magen-Darm (23-39 g), Herz (0,8-1,1 g),

Lunge (0,9-1,5 g), beide Nieren (1,4-2,5 g), Muskelgewebe (1,3-2,5 g), Femur (0,9-1,1 g) und Knochenmark (0,02-0,08 g). Es wurden beide Femura entnommen, um eine genügend große Menge an Knochenmark zur Messung gewinnen zu können. Das Knochenmark wurde mittels Ausstoßen gewonnen. Die Femura wurden vor der Messung in proximale Epiphyse, Diaphyse und distale Epiphyse geteilt.

Alle Organe wurden gleich nach der Präparation in entsprechenden Meßgefäßen luftdicht verschlossen, wobei für die kleineren Organe vorgewogene Plastikröhrchen mit 1,5 cm Durchmesser ausreichend waren. Für die größeren Organe wie Magen-Darm und Leber kamen ebenfalls vorgewogene Plastikbecher mit einem Durchmesser von ca. 4 cm zur Anwendung. Die Feuchtgewichte konnten mittels Subtraktion von Vor- und Nachwägung ermittelt werden.

B.3. Messung der Organaktivität

Die Bestimmung des ^{88}Y -Gehalts der Organproben erfolgte mittels eines Gamma-Spektrometers mit abgeschlossenenem 500-Kanal-Na J (TI)-Kristall-Bohrlochzähler. Die Einstellung erfolgte auf die 0,898-MeV-Linie, wobei zu beachten war, daß das Spektrum der Compton-Elektronen relativ um so näher an den Photopeak heranrückt und damit das Gammapektrum um so mehr beeinflußt, je größer die primäre Gammaenergie ist (20).

Es wurden 6 verschiedene Meßpositionen mit steigendem Abstand senkrecht zum Kristall gewählt. Die Notwendigkeit verschiedener Meßabstände ergab sich aus den unterschiedlichen Organgrößen und unterschiedlichen Aktivitätsanreicherungen der einzelnen Organe. Mit Hilfe eines Um-

rechnungsfaktors ließen sich alle Meßdaten auf ein Einheitsniveau umrechnen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Standardproben in den einzelnen Positionen gemessen und daraus der Umrechnungsfaktor gebildet.

Während der Gammazählung mußten folgende Fehlerquellen beachtet und so gering wie möglich gehalten werden:

(1) Totzeiteffekt des Zählers

Bekanntlich fällt bei hohen Impulsraten ein Teil der Impulse in die Totzeit und wird somit nicht registriert, was zu einem relativen Abfall der Meßdaten nach hoher Anreicherung bei zu geringem Meßabstand vom Kristall führt. Wie aus Abb. 2 zu ersehen ist, konnte durch entsprechende Vorversuche ein Effizienzabfall der Zählrate bis zu einer Impulsrate von ca. 50 000 ipm (Impulse/Minute) ausgeschlossen werden. Die Meßergebnisse unserer Versuche lagen alle im Bereich unter 25 000 ipm.

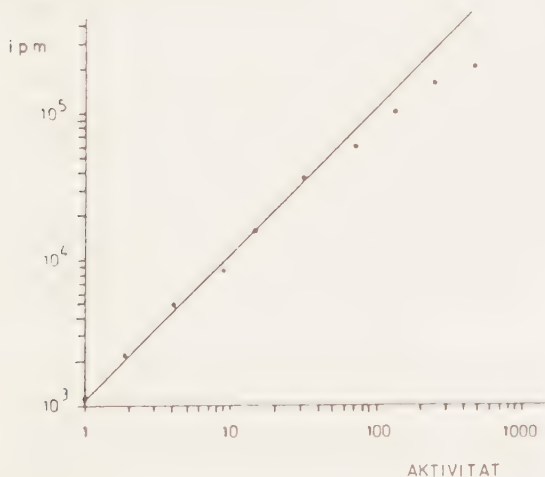


Abb. 2: Totzeitkurve für den Kristallbohrlochzähler Na J (TI) bei Messung von 88-Yttrium.

(2) Geometriefehler durch unterschiedliche Objekthöhen

Da die Effizienz der Zählrate mit dem Quadrat des Abstandes abfällt, mußte darauf geachtet werden, daß die Organhöhe in den Meßröhrchen nicht zu hoch war. Experimentell konnte ein Effizienzabfall einer vorgegebenen Aktivität, die in 3 verschiedenen Abständen zum Kristall in 5 verschiedenen Verdünnungsstufen gemessen wurde, gezeigt werden. Für unsere Versuchsmessungen wurden die Objekthöhen der einzelnen Proben auf 1-1,5 cm begrenzt. Tab. 2 zeigt die Meßergebnisse dieser Versuchsanordnung.

Objekt- höhe	≤ 0,3cm ≤ 0,3ml	1,0cm 0,9ml	2,0cm 2,1ml	4,0cm 4,7ml	8,0cm 9,8ml
Meß- position					
A ²² im Bohrloch	100%	99,4%	96,2%	86,8%	70,5%
B ²² auf dem Bohrloch	100%	97,2%	87,4%	74,9%	62,0%
C ²² 12 cm über Bohrloch	100%	99,0%	92,0%	81,7%	67,9%

Tab. 2: Effizienz der Zählrate in Abhängigkeit von der Objekthöhe bei verschiedenen Abständen vom Bohrloch.

(3) Geometriefehler durch Abweichung des gezählten Objekts aus der Bohrlochachse

Bei großen Proben wie Leber und Magen-Darm mußte darauf geachtet werden, daß sie nicht mit zu geringem Abstand zum Kristall gemessen wurden, da bei solchen Probengrößen

in den Außenbezirken mit einem Zählratenverlust bis zu 20% zu rechnen war.

Dies galt ebenso für die Spritzenvormessung, die als eine waagrecht liegende Flüssigkeitssäule von ca. 4-5 cm in genügend großem Abstand gemessen werden mußte. Durch optimales Positionieren ließ sich der Meßfehler auf weniger als 2% reduzieren. Tab. 3 verdeutlicht den Effizienzabfall der Zählrate bei wachsendem Abstand aus der Bohrlochachse in 3 verschiedenen Ebenen über dem Bohrloch.

Meßposition = Meßhöhe über dem Bohrloch	Achsenabstand	Effizienz ($\bar{x}$; n= 5)
B $\hat{=}$ auf dem Bohrloch	zentral	100,0%
	+0,5 cm	98,0%
	+1,0 cm	94,6%
	+1,5 cm	86,4%
	+2,0 cm	78,2%
	+2,5 cm	64,4%
C $\hat{=}$ 12 cm über dem Bohrloch	zentral	100,0%
	+1,0 cm	99,6%
	+2,0 cm	98,5%
	+3,0 cm	95,9%
	+4,0 cm	94,6%
	+5,0 cm	91,5%
E $\hat{=}$ 34 cm über dem Bohrloch	zentral	100,0%
	+ 2,0cm	99,4%
	+ 4,0cm	96,2%
	+ 6,0cm	96,3%
	+ 8,0cm	94,1%
	+10,0cm	90,7%

Tab. 3: Effizienz der Zählrate in Abhängigkeit einer Abweichung aus der zentralen Meßachse bei unterschiedlichen Meßabständen.

(4) statistische Abweichung der Zählrate

Bekanntlich sind die zu zählenden Impulsraten nicht immer konstant, sondern unterliegen einer statistischen Variationsbreite. Ein weiterer Vorversuch, wobei 4 verschiedene Proben mit unterschiedlichen Aktivitäten jeweils 12 mal gemessen wurden, zeigte im Zählratenbereich von 300 - 500 ipm eine statistische Abweichung bis zu 5,5%. Im Zählratenbereich um 4 000 - 5 000 ipm lag die Abweichung noch bei 2,5%, um bei Meßwerten ab etwa 15 000 ipm auf unter 1% zu sinken. Hieraus läßt sich folgern, daß Organproben mit geringen Aktivitätsanreicherungen nicht zu weit weg vom Kristall gemessen werden dürfen, um auch hier optimale Meßergebnisse zu erlangen.

B.4. Berechnung der Resultate

B.4.1. Organaktivität

Für die Berechnung der prozentualen Anreicherung an Aktivität der einzelnen Organe benötigt man den 100%-Wert der injizierten Aktivität. Diese injizierte Aktivität A_i läßt sich durch Vor- und Nachmessung der Spritzen mit dem Gammazähler durch folgende Formel berechnen:

$$(1) A_i = A_{\text{vor}} - A_{\text{nach}}$$

Da die Präparation der Tiere 24 Stunden post injectionem durchgeführt wurde und die Gammazählung zum Teil einige Tage später erfolgte, was durch die lange Halbwertszeit des Präparates keine Probleme bereitete, wurden alle Organmeßwerte auf den Injektionszeitpunkt zerfallskorrigiert.

Die prozentuale Anreicherung der Organproben läßt sich errechnen durch:

$$(2) A_{\text{Probe}} = \frac{100 \cdot (A_k - A_{\text{null}})}{A_i}$$

Die spezifische Organaktivität in Prozent pro Gramm Gewebe (%/g) läßt sich somit wie folgt berechnen:

$$(3) A_{\text{spez.}} = \frac{100 \cdot (A_k - A_{\text{null}})}{A_i \cdot m} = \frac{A_{\text{Probe}}}{m}$$

A_k = Bruttoaktivität der Küvette, zerfallskorrigiert auf den Zeitpunkt der Injektion (ipm)

A_{null} = Nulleffekt (ipm)

A_{Probe} = Netto-Aktivität der Probe in Prozent der injizierten Menge (%)

A_i = injizierte Aktivitätsmenge (ipm) = 100%-Wert

$A_{\text{spez.}}$ = spezifische Organaktivität (%/g)

m = Organeinwaage (g)

Bei den Organen Leber, Magen-Darm, Lungen, Nieren, Herz und Milz konnte die Organaktivität direkt aus der gemessenen Einwaage abgeleitet werden, da diese Organe in toto gemessen wurden. Für die Aktivitätsberechnung der anderen Organe mußten folgende Gewichtsverhältnisse der Ratte mit einbezogen werden (10), (18), (49):

- Skelett = 10% des Körpergewichts
- Muskulatur = 45% des Körpergewichts
- Blut = 6% des Körpergewichts.

Für das Knochenmark wurde nur die spezifische Aktivität bestimmt.

Bei der Aktivitätsberechnung des Skeletts mußte beachtet werden, daß bei den verschiedenen Knochen des Skeletts unterschiedliche Verhältnisse von Spongiosa zu Compacta sowie eine unterschiedliche Vaskularisation bestehen.

Knochen mit hohem Knochenbälkchenanteil zeigen somit erhöhte Aktivitätsanreicherungen.

Für die Umrechnung einer Knochenprobe auf das Gesamtskelett gilt der Femur als besonders geeignet (46).

Die Gesamtretention lag bei den meisten Versuchstieren bei über 90%. Die restliche Aktivität wurde als eliminiert betrachtet. Dabei wird der Hauptteil über das harnableitende System ausgeschieden (5).

B.4.2. Statistische Auswertung

Von insgesamt 8 Versuchsserien wurden 6 Serien mit jeweils 10 Versuchstieren ($n = 10$) und 2 Serien mit jeweils 5 Versuchstieren ($n = 5$) durchgeführt.

Innerhalb einer Serie war die Streubreite der gemessenen Organaktivitäten relativ gering. Ebenso hatte die Gesamtretention der einzelnen Tiere, die sich auf etwa 90% belief, eine geringe Streubreite, so daß für die statistische Auswertung die Berechnung von Mittelwert mit Standardabweichung genügen sollte.

C. ERGEBNISSE

Die Meßergebnisse zeigen, daß ca. 90% der injizierten Yttrium-Ionen innerhalb von 24 Stunden retiniert werden.

Wie zu erwarten, zeigt sich bei der trägerlosen Applikationsform eine hochselektive Anreicherung im Skelettsystem gegenüber anderen parenchymatösen Organen, wobei die Knochenanreicherung etwa 80% der applizierten Menge beträgt. Eine vergleichbar hohe Anreicherung wird ebenfalls noch bei einem Trägerzusatz von 0,01 mg Y/kg KG erreicht.

Durch steigenden Trägergehalt bis 1,00 mg Y/kg KG sinkt die Skelettanreicherung auf etwa 20%, wobei die Leberaktivität als wichtigste Vergleichsgröße von einem Minimalwert von 3,5% bei trägerloser Applikation auf über 40% bei entsprechend hohem Trägergehalt ansteigt.

Ist die Skelettaktivität nach Zusatz von 0,01 mg Y/kg KG noch gleichwertig zur trägerlosen Applikation, so zeigt sich schon bei 0,025 mg Y/kg KG Trägerzusatz ein Absinken der Knochenaktivität um 10% auf etwa 70% mit entsprechender Anreicherungsvermehrung in der Leber von 3,5% auf 8% der Indikatordosis. Dieser Effekt kann durch Erhöhen des Citratzusatzes wieder ausgeglichen werden, wobei der Citratüberschuß vom 130-fachen auf das 260-fache verdoppelt wird. Ebenso kann der Umverteilungseffekt durch Halbieren der Citratkonzentration bei sonst gleichbleibenden Bedingungen weiter verstärkt werden.

Beim Femur findet sich regelmäßig ein Verhältnis der spezifischen Organaktivität von Epiphysen zur Diaphyse $>3 : 1$, außer bei sehr hohem Trägerzusatz von 1,00 mg Y/kg KG mit Verschiebung des Verhältnisses auf etwa $2 : 1$. Generell lagert die distale Epiphyse mehr Yttrium ein als die proximale.

Das Verhältnis von spezifischer Organaktivität zu spezifischer Blutaktivität zeigt beim Femur seinen höchsten

Wert bei trägerloser Applikation bzw. bei minimalem Trägerzusatz und fällt bei hohem Trägeranteil auf Werte ab, die nicht wesentlich höher liegen als die spezifische Blutaktivität.

Betrachtet man speziell die Knochenmarksaktivität, so verhalten sich die spezifischen Aktivitäten von Femur zu Knochenmark wie 10 : 1, bei maximalem Trägerzusatz wie 1 : 4.

Die Milz weist nach trägerfreier Applikation sowie nach Trägerzusatz bis 0,01 mg Y/kg KG etwa gleichwertige Aktivitätsanreicherungen von unter 0,1% auf. Mit steigendem Trägeranteil steigt diese Aktivität bis auf etwa 3% bei 1,00 mg Träger an.

Auch hier lassen sich erste erhöhte Anreicherungen durch zusätzliche Citratmengen auf den Basiswert herunterdrücken und entsprechend nach Citratreduktion noch verstärken.

Bei der Lunge treten vermehrte Aktivitätsanreicherungen erst bei höheren Trägermengen auf. Durch Zusatz von 0,05 mg Y/kg KG tritt eine minimal erhöhte Aktivitätsanreicherung von 0,18% gegenüber einem Ausgangswert von 0,14% auf. Durch weiteren Trägerzusatz bis zu 1,00 mg Y/kg KG steigt dieser Wert auf etwa 0,7% an.

Die Aktivitätsanreicherung in den Nieren unterscheidet sich von der anderer Organe. Von einem Basiswert von 1,6% Organaktivität nach trägerfreier Applikation entsteht eine maximale Aktivitätsanreicherung von 4% bei 0,025 mg Y/kg KG. Diese Aktivitätsanreicherung fällt jedoch durch weiteren Trägerzusatz bis zu 1,00 mg Y/kg KG wieder auf den Basiswert ab.

Die Herzaktivitätsanreicherung erweist sich bis zu einem Trägergehalt von 0,125 mg Y/kg KG als weitgehend konstant. Erst durch einen Trägerzusatz bis zu 1,00 mg Y/kg KG erhöht sich die Herzaktivität von 0,1% auf etwa 0,2%.

Im Blut zeigt sich bei einem Minimalwert von 0,1% durch Zugabe von 0,05 mg Y/kg KG eine vermehrte Aktivität von 0,4%, die bei höheren Trägermengen auf über 10% der applizierten Aktivitätsdosis ansteigt, d.h. eine Aktivitätsvermehrung auf das 100-fache des Ausgangswertes.

Die spezifische Muskelaktivität bleibt relativ gering und steigt erst bei Zugabe von 1,00 mg Y/kg KG von 0,01% auf etwa 0,02% an.

Im Magen-Darm-Trakt bewirkt ein Trägerzusatz von 0,05 mg Y/kg KG eine erhöhte Organaktivität von 1,5% auf etwa 2,7%, um bei 1,00 mg Y/kg KG auf etwa 6,5% anzusteigen.

Die Tabellen 4 und 5 geben die errechneten Mittelwerte der gemessenen Aktivitätswerte in Prozent der applizierten Gesamtaktivität wieder. Im Anhang sind alle Einzelmessergebnisse aller Versuchsreihen mit den Mittelwerten ($\bar{X}$) und entsprechenden Standardabweichungen (S) aufgeführt. Die Abbildungen 3 bis 11 zeigen graphisch die Organaktivitäten (%) bzw. die spezifischen Organaktivitäten (%/g) der einzelnen Organe in Abhängigkeit von der Trägermenge.

Organaktivität (%)		-		Mittelwerte ($\bar{x}$)	
Trägergehalt (mg Y/kg KG)	frei	0,010	0,025	0,025	0,050
relative Citratzugabe	1	1	2	1	1
				0,5	1
Skelett	80,6	83,1	80,1	71,7	67,8
Leber	3,5	3,3	3,4	8,1	9,2
Lungen	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Milz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3
Nieren	1,6	2,0	2,4	4,0	1,9
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Blut	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Muskulatur	1,3	1,3	1,2	1,6	1,1
Magen-Darm	1,5	1,3	1,5	1,8	1,3
Retention	88,9	91,4	89,1	87,5	81,8
				88,0	93,8

Tab. 4: Gesamtübersicht der errechneten Mittelwerte ($\bar{x}$) der gemessenen Organaktivitäten (%) nach i.v.-Injektion eines ^{88}Y -trium-Citratkomplexes mit Zusatz steigender Mengen eines isotopischen Trägers 24 Stunden post injectionem bei Ratten.

spezifische Organaktivität (%/g)		-		Mittelwerte ($\bar{X}$)				
Trägergehalt (mg Y/kg KG)	frei	0,010	0,025	0,025	0,025	0,050	0,125	1,000
relative Citratzugabe	1	1	2	1	0,5	1	1	1

Femur	2,19	2,36	1,90	2,08	1,95	1,38	1,11	0,33
-prox. Epiphyse	3,72	3,52	3,23	3,58	3,28	2,42	1,93	0,62
-dist. Epiphyse	1,72	1,88	1,67	1,60	1,38	1,09	0,97	0,44
-Diaphyse	0,22	0,22	0,23	0,28	0,35	0,42	0,70	1,82
-Knochenmark	2,41	2,48	2,37	2,12	2,09	1,55	1,30	0,47
-gesamt	0,29	0,32	0,32	0,78	0,89	2,66	4,52	2,62
Leber	0,12	0,13	0,11	0,12	0,11	0,15	0,22	0,48
Lunge	0,12	0,15	0,19	0,27	0,25	0,44	0,78	3,13
Milz	0,75	0,91	1,15	1,86	0,93	0,93	1,03	0,28
Niere	0,07	0,06	0,09	0,08	0,08	0,09	0,07	0,17
Herz	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,06	0,43
Blut	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
Magen-Darm	0,05	0,05	0,05	0,06	0,04	0,09	0,09	0,16

Tab. 5: Gesamtübersicht der errechneten Mittelwerte ($\bar{X}$) der gemessenen spezifischen Organaktivitäten (%/g) nach i.v.-Injektion eines ^{88}Y -Yttrium-Citratkomplexes mit Zusatz steigender Mengen eines isotopischen Trägers 24 Stunden post injectionem bei Ratten.

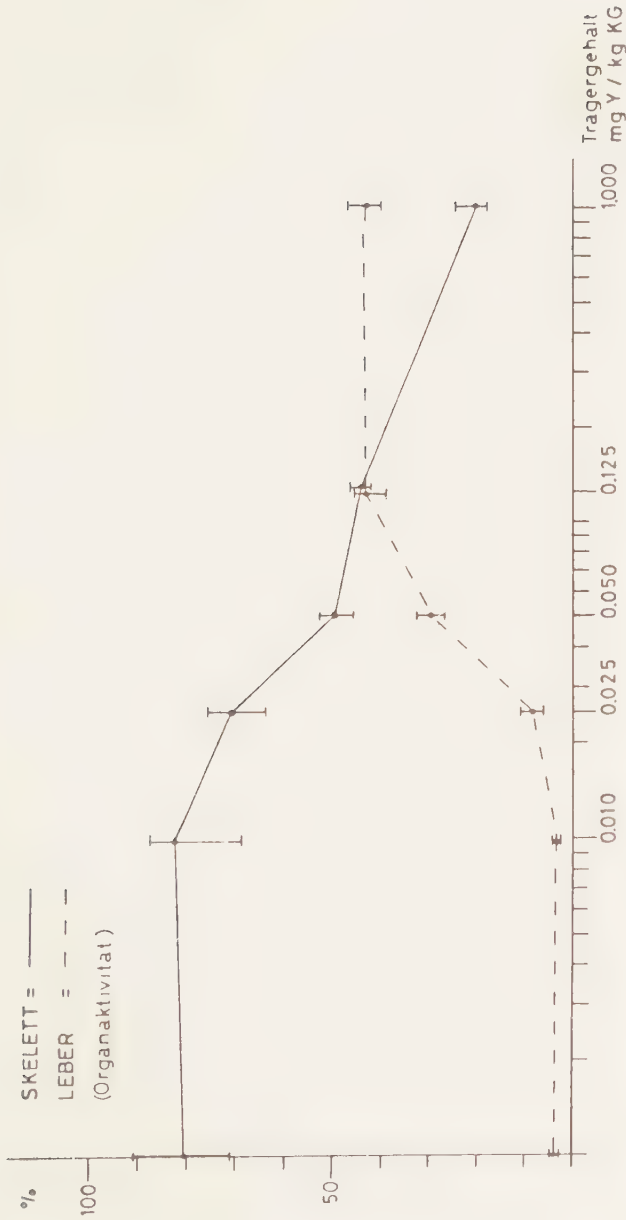


Abb. 3: Darstellung der Organaktivität (%) im Skelett und in der Leber in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -Citratkomplex bei Ratten.

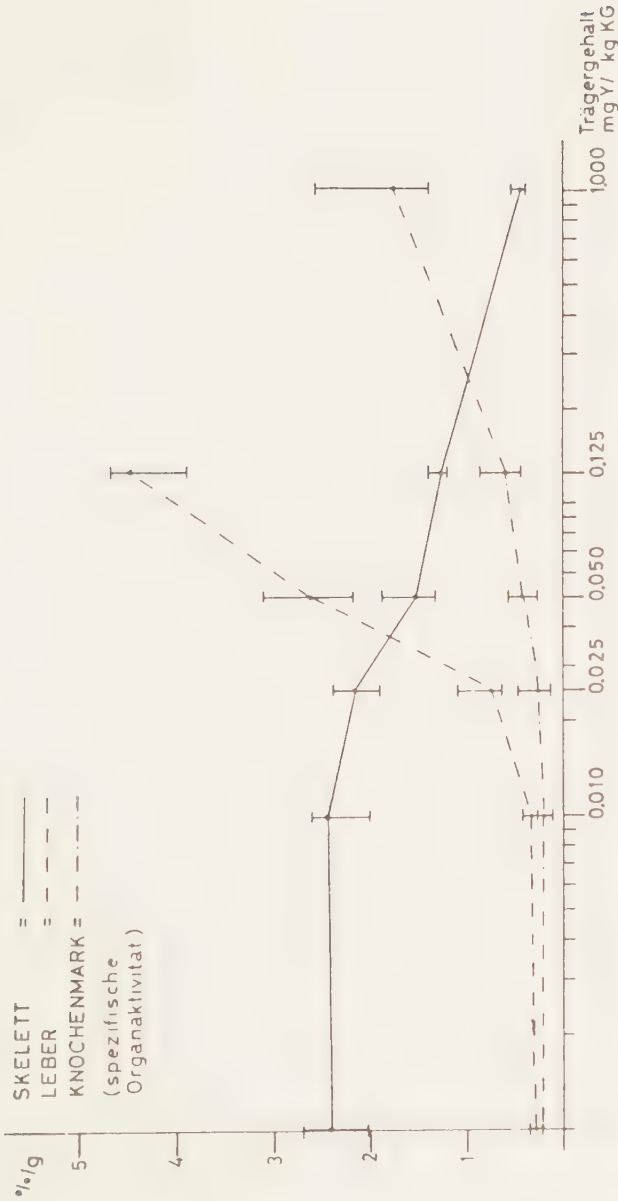


Abb. 4: Darstellung der spezifischen Organaktivität (%/g) im Skelett, in der Leber und im Knochenmark in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -trium als Citratkomplex bei Ratten.

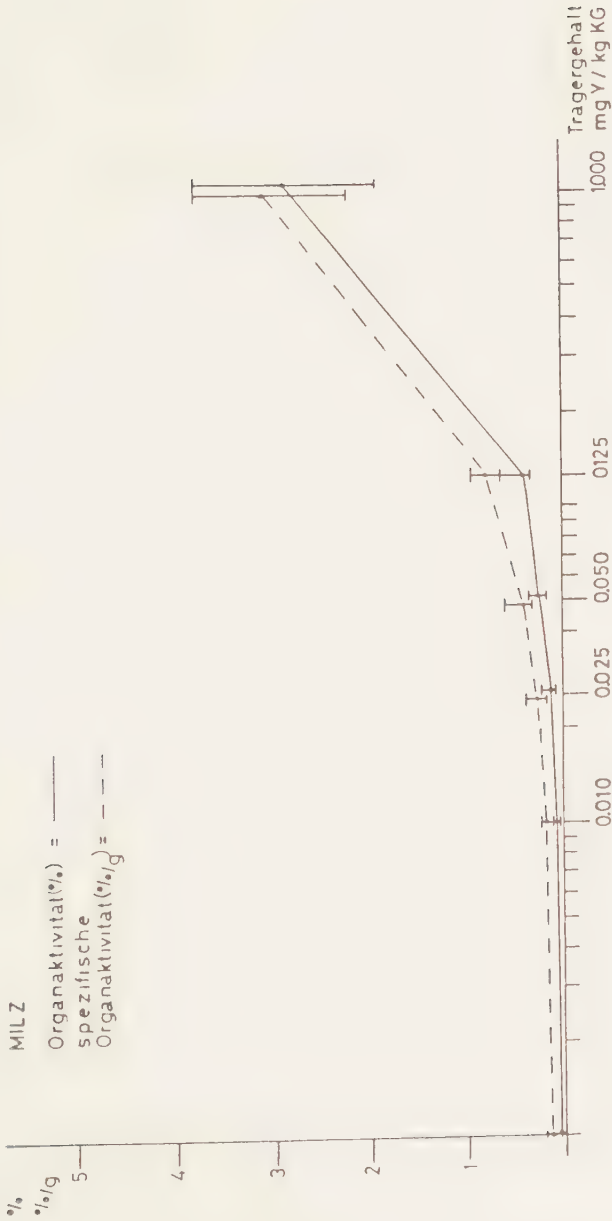


Abb. 5: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%,g) in der Milz in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -trium als Citratkomplex bei Ratten.

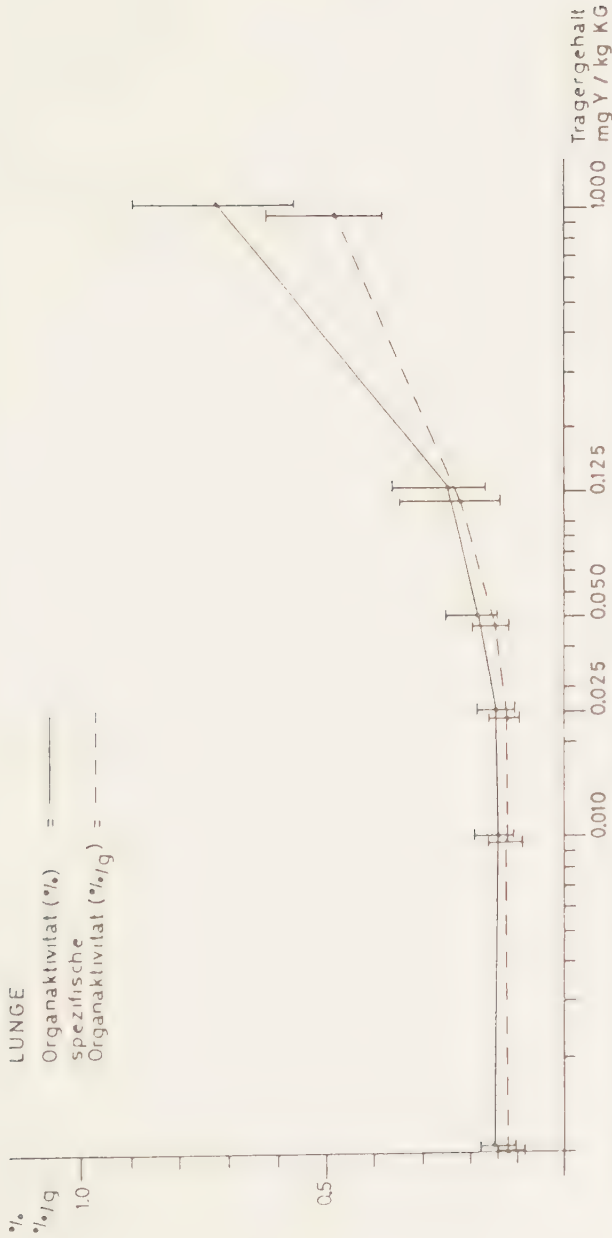


Abb. 6: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) in der Lunge in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von $^{88}\text{Yttrium}$ als Citratkomplex bei Ratten.

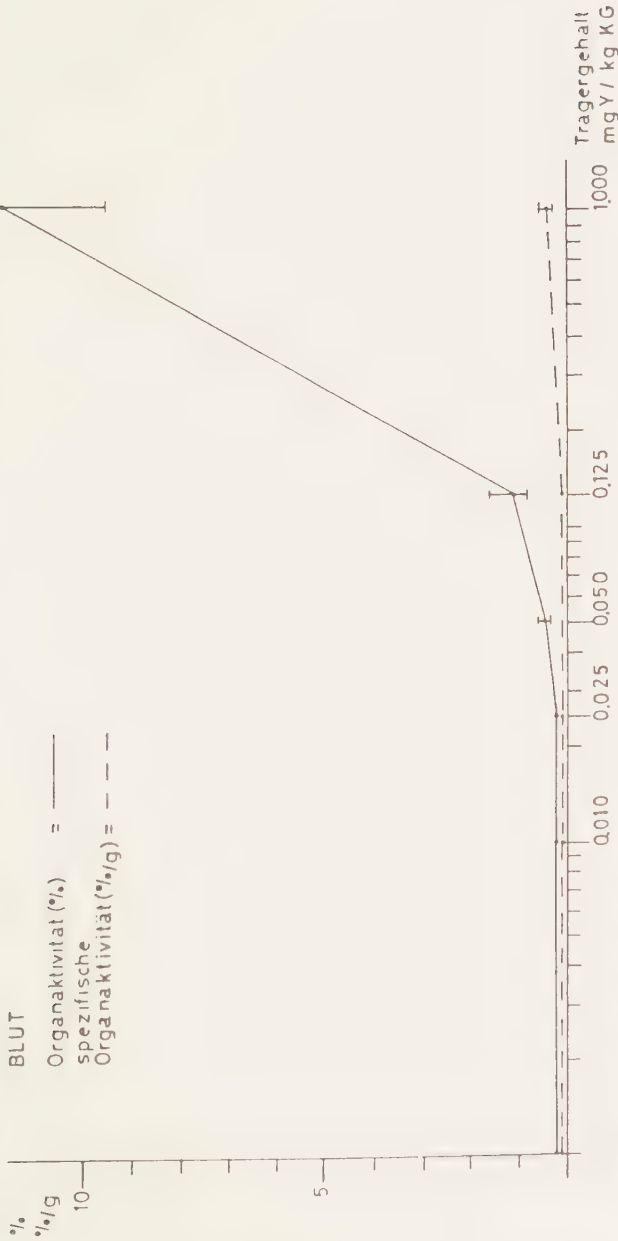


Abb. 7: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) im Blut in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von 88-Yttrium als Citratkomplex bei Ratten.

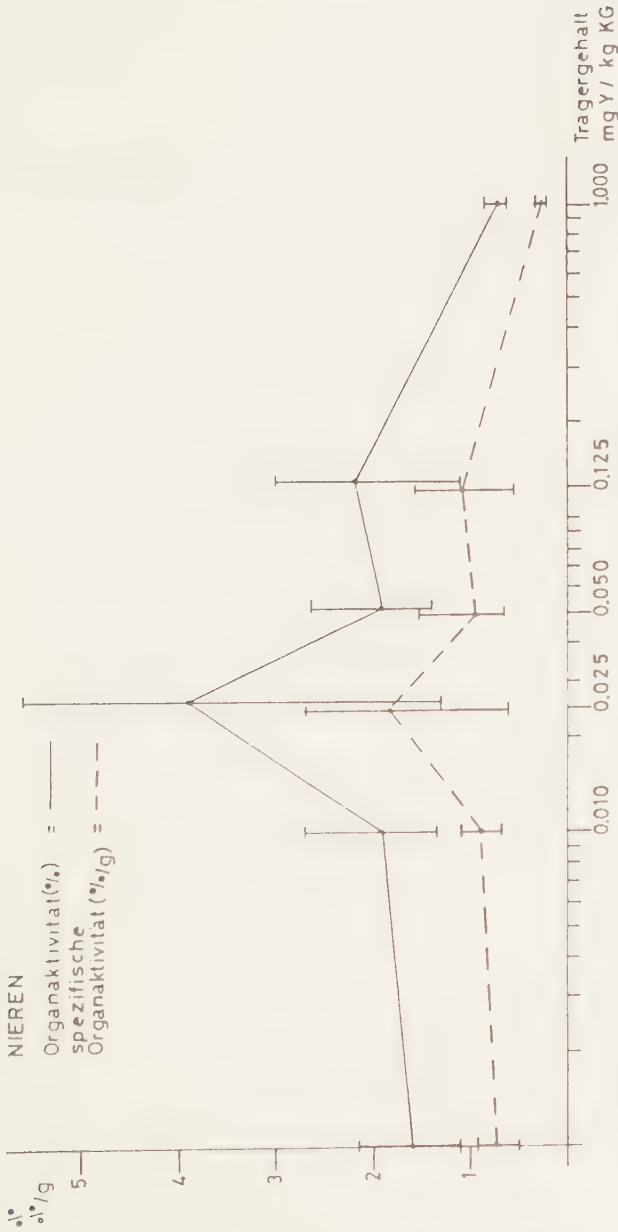


Abb. 8: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) in den Nieren in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -trium als Citratkomplex bei Ratten.

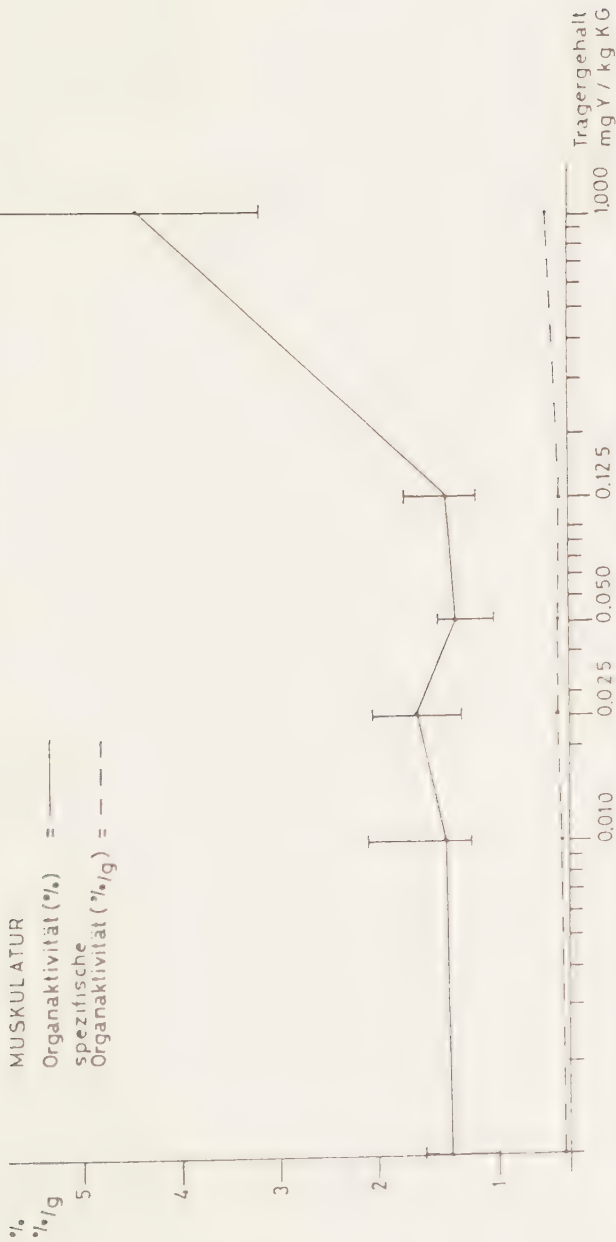


Abb. 9: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) in der Muskulatur in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -Yttrium als Citratkomplex bei Ratten.

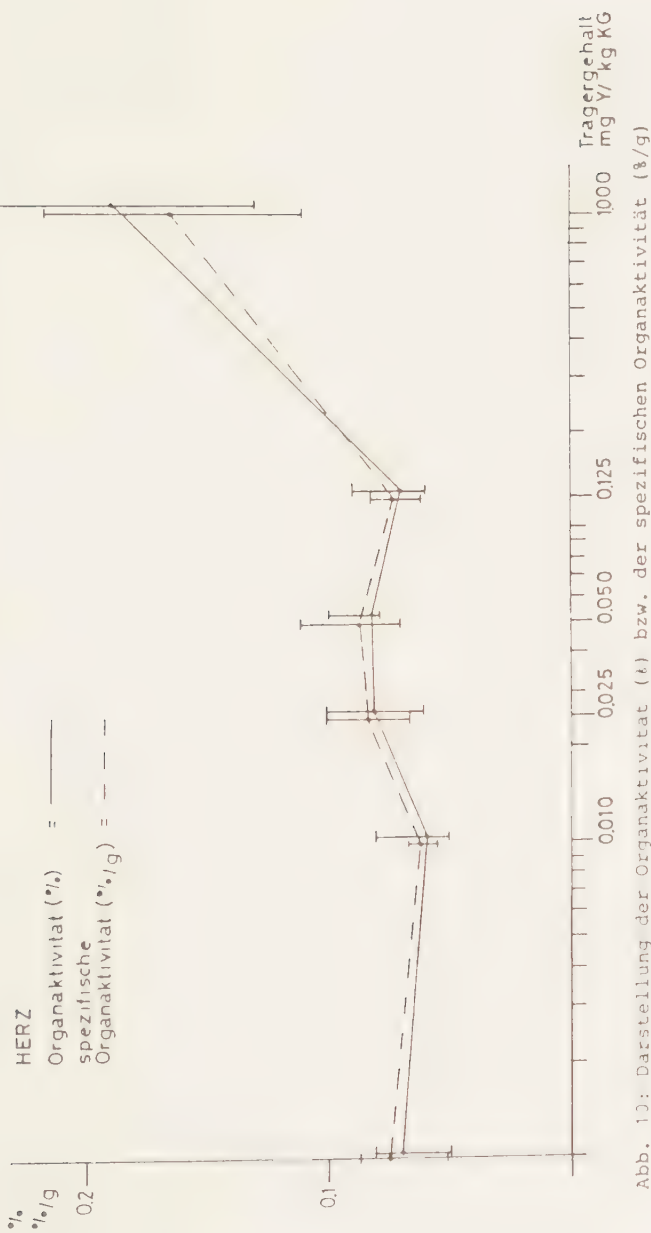


Abb. 10: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) im Herz in Abhängigkeit von der Trägermenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von 88-Yttrium als Citratkomplex bei Ratten.

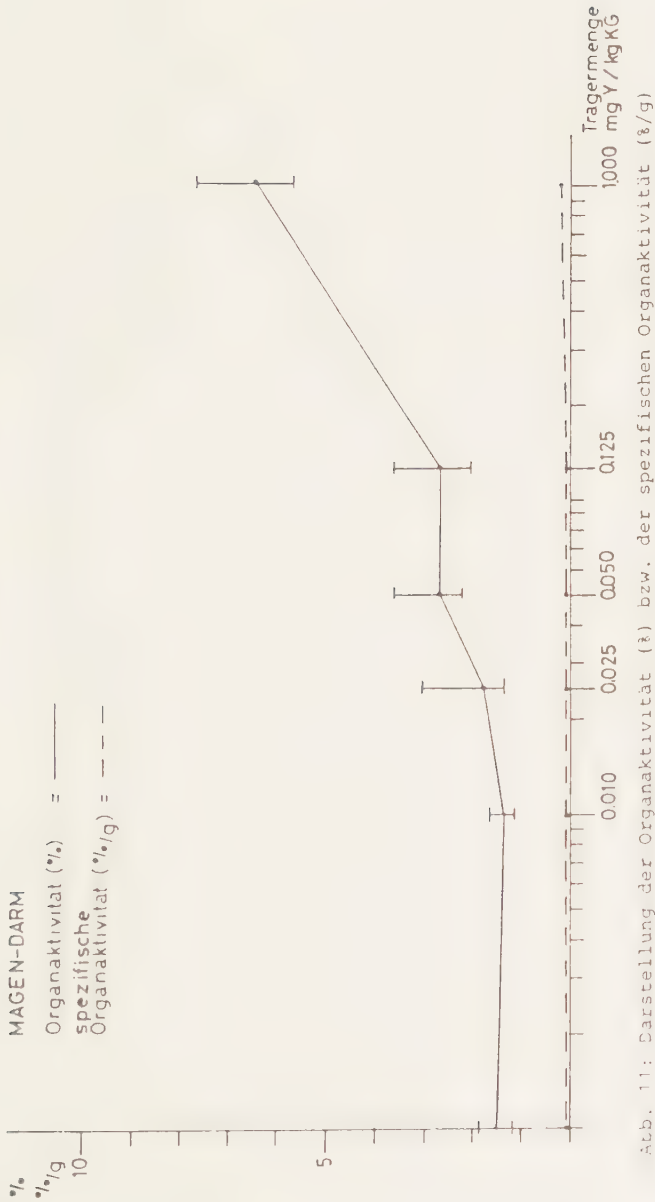


Abb. 11: Darstellung der Organaktivität (%) bzw. der spezifischen Organaktivität (%/g) im Magen-Darm in Abhängigkeit von der Tragemenge 24 Stunden nach i.v.-Injektion von ^{88}Y -Yttrium als Citratkomplex bei Ratten.

D. DISKUSSION

Physiko-chemische Vorgänge nach Inkorporation von Radio-Yttrium im Säugetierorganismus werden entscheidend von den äußeren Bedingungen der Inkorporation beeinflusst. Es ist bekannt, daß neben der Applikationsart wie intravenöse (i.v.-), intraperitoneale (i.p.-), intramuskuläre (i.m.-), intrakardiale (i.k.-) Injektion, per os oder per inhalationem auch die Zusammensetzung der zu applizierenden Lösung sowie Komplexbindung und Trägergehalt das Organverteilungsmuster im Säugetierorganismus entscheidend beeinflusst.

Da Yttrium-Ionen im neutralen pH-Bereich als Hydroxid ausfallen, müssen sie in vitro durch Komplexbildung in Lösung gehalten werden, falls eine Kolloidbildung vermieden werden soll. Nach Inkorporation ist das in-vivo-Verhalten dieser Chelate dann abhängig von der Stabilität der Komplexe und deren Organaffinität.

Der Einfluß verschiedener Chelatbildner auf die Radio-Yttrium-Verteilung in Geweben wurde von Dudley (7) unter dem Gesichtspunkt einer wünschenswerten Selektivbestrahlung einzelner Organe untersucht. Geprüft wurde unter anderem auch die Komplexbildung mit Citrat. Es zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Organaktivitätsanreicherung, wobei sich Yttrium-Citrat nach i.v.-Injektion bei Kaninchen vornehmlich in Leber, Milz und Knochenmark anreicherte. Citrat wurde dabei in doppelter Dosis des Minimums gegeben, die nötig ist, Yttrium bei pH 7 in Lösung zu halten. Nach Komplexbildung mit Ethylen-Diamin-Tetraessigsäure (EDTA) im hohen Überschuß konnte er eine erhöhte Knochenanreicherung feststellen. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen mußte also Citrat für Radio-Yttrium eher als ein schwacher Chelatbildner gelten.

Catsch (4) jedoch berichtet, daß Citrat im Hinblick auf seine hohe Konzentration im Blut als wesentlicher Komplexbildner in Frage kommt. Es resultiert eine Herabsetzung der Metallablagerung in Leber und Nieren bei gleichzeitiger Erhöhung der Ablagerung im Skelett und der Ausscheidungsrate, d.h. Citrat wirkt der Kolloidbildung entgegen.

Innerhalb des Skelettsystems zeigen sich höhere Citratkonzentrationen im venösen Abfluß als im arteriellen Zufluß, im Gegensatz zu allen anderen Organen, wo sich umgekehrte Verhältnisse vorfinden (2).

Aus institutseigenen Untersuchungen konnte durch Überführen von Radio-Yttrium in einen Citratkomplex mit Citratüberschuß eine hohe Knochenaffinität nachgewiesen werden. Nach intravenöser Injektion von trägerfreiem Radio-Yttrium als Citratkomplex ergaben sich Skelettanreicherungswerte von über 70%, während in der Leber noch Werte um 3-4% gemessen wurden (26), (29).

Zu berücksichtigen bleibt jedoch, daß auch bei trägerfreier Applikation von Radio-Yttrium schon ausgesprochen kolloidale Eigenschaften wie langsame Diffusion und Tendenz zu irreversibler Adsorption an Phasengrenzflächen auftreten, obwohl das Löslichkeitsprodukt des Komplexes noch nicht überschritten ist. Kolloidale Substanzen werden dabei von den Organen des RHS aus der Blutbahn abgefangen, womit eine nicht zu vernachlässigende Leberanreicherung sowie Milz- und Knochenmarksaktivität erklärt werden (4).

Die so ohnehin schon vorhandenen kolloidalen Eigenschaften von Radio-Yttrium nehmen durch Zusatz eines isotopischen Trägers erheblich zu im Sinne einer Entwicklung grob disperser Kolloide mit entsprechender Akzentuierung des retikulohistiocyten Verteilungsmodus, d.h. es wird verstärkt Yttrium in Leber, Milz und Knochenmark

eingelagert.

Schon Dudley (8) untersuchte den Einfluß von Träger auf das Organverteilungsmuster an Kaninchen. ^{90}Y -Yttrium wurde mit zugesetztem Träger (^{89}Y -Yttrium) von 0,08 - 5,1 mg/kg KG als Chelatkomplex intravenös appliziert, wobei N'-hydroxy-Ethylendiamintriessigsäure (ED-01) als Chelatbildner zur Anwendung kam. Es zeigte sich, daß durch hohen Trägerzusatz eine hohe Leber- und Knochenmarksanreicherung erzielt wurde, während bei niedrigen Trägerdosen mit 5-fachem Chelatüberschuß eine selektive Knochenanreicherung zu erkennen war.

Auch Spode (13) untersuchte an Meerschweinchen bei intrakardialer Yttriumchlorid-Injektion mit und ohne Trägerzusatz den Trägereffekt auf das Organverteilungsmuster, wobei besonders die Leber- und Skelettwerte den Trägereinfluß widerspiegeln. Während bei trägerfreier Applikation schon nach 3 Stunden Skelettwerte um 50% der Indikator-dosis erreicht wurden, fiel dieser 3-Stunden-Wert nach Trägerzusatz von 0,04 mg Y/Tier auf Werte um 7%, wobei dieser Wert jedoch innerhalb von 6 Tagen auf einen ähnlich hohen Wert wie nach trägerfreier Form wieder anstieg. Entgegengesetztes Verhalten zeigt die Leber, die bei Trägerzusatz innerhalb von 24 Stunden über 60% der Indikator-dosis speicherte.

Allgemein lagen die Aktivitätskonzentrationen bei hohen Trägermengen in den Organen Leber und Milz an der Spitze, während nach trägerfreier Applikation Skelett und Nieren höchste Konzentrationen aufwiesen.

Seidel et al. (42) konnten ebenfalls nach i.v.-Injektion von $^{88}\text{Y Cl}_3$ bei pH 2,5 durch Zusatz isotopischen Trägers bis zu 10 μmol an Ratten eine bevorzugte Ablagerung von Yttrium in Leber und Milz nachweisen. Der pH-Wert der Lösung war so niedrig eingestellt, daß mit der Bildung von Kolloiden vor der Injektion nicht gerechnet werden sollte und diese erst in der Blutbahn erfolgte.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Präparate grundsätzlich als Citratkomplexe verabreicht, wobei die Citratkonzentration bei der höchsten Trägermenge von 1,00 mg Y/kg KG noch das Dreifache des Minimums erreichte, bei dem Yttrium im physiologischen pH-Bereich in vitro noch in Lösung gehalten wird.

Unsere Ergebnisse bestätigen ebenfalls die Abhängigkeit der Knochenaffinität vom Trägergehalt. Während bei trägerfreier Applikation eine hohe Skelettaktivität von etwa 80% zu verzeichnen ist, fällt dieser Wert bei steigender Trägerkonzentration bis auf Werte um 20% ab. Entsprechend umgekehrte Tendenzen zeigen die Organe des RHS mit hohen Leber- und Milzwerten bei entsprechend hohen Trägermengen. Nach trägerfreier Injektion verhalten sich die Leberwerte zu denen des Skeletts wie 1 : 8,3. Bei Trägerzusatz von 1,00 mg Y/kg KG beträgt dieses Verhältnis 5,5 : 1.

Weiterhin sollte herausgefunden werden, wie hoch eine zugesetzte Trägerkonzentration zu einem Yttrium-Citrat-Komplex sein darf, so daß noch ein Organverteilungsmuster vergleichbar dem nach einer trägerfreien Applikation entsteht. Präparationen mit darüber hinausgehenden Trägerkonzentrationen ermöglichten eine genaue Untersuchung der Veränderungen im Organverteilungsmuster in Abhängigkeit von der Trägermenge.

Die ermittelten Meßergebnisse zeigen unter den gegebenen Versuchsbedingungen dieser Arbeit, daß ein Trägergehalt bis zu 0,01 mg Y/kg KG keinen Einfluß auf das Organverteilungsmuster ausübt. Bei diesem Trägergehalt von 0,01 mg betrug der Citratüberschuß das 300-fache der Menge, die notwendig ist, um die vorhandenen Yttrium-Ionen in Lösung zu halten.

Durch Variieren der Citratkonzentration in 2 zusätzlichen Versuchsserien konnte gezeigt werden, daß durch

eine erhöhte Citratmenge erste Organumverteilungstendenzen bei entsprechender Trägermenge wieder unterdrückt werden können, während eine Citratreduktion diesen Effekt weiter verstärkt. Dies beweist eine hohe Affinität von Yttrium-Citrat zum Skelettsystem.

Entscheidend für eine hohe Knochenanreicherung ist neben der Knochenaffinität auch ein ausreichender Blutstrom entlang einer Knochenoberfläche (6).

Dies erklärt eine erhöhte Einlagerung von Radio-Yttrium in den sich im schnellen Wachstum befindlichen Knochen junger Versuchstiere. Mit dem Alter nimmt die Knochenanreicherung entsprechend ab (46).

Bezüglich der Verteilungsunterschiede in Röhrenknochen zeigten weitergehende Untersuchungen mit markiertem Phosphor an Kaninchen in den ersten Lebenswochen eine gleichwertige Anreicherung zwischen Epiphyse und Diaphyse, während sich beim heranwachsenden Tier das Verhältnis auf das 3 - 4-fache zugunsten der Epiphysen verschob (23).

Hamilton (19), Bloom (3) und Appelgreen (1) stellten fest, daß Radio-Yttrium in Abhängigkeit von der Gewichts-dosis vor allem als Knochensucher anzusehen ist, wobei die Ablagerung vorwiegend im Bereich des Periosts und Endosts unter Berücksichtigung der Epiphysen zu erfolgen scheint.

Jowsey (22) konnte mit Hilfe der mikroautoradiographischen Methode nachweisen: Höchste Yttriumablagerungen finden sich in Zonen erhöhter resorptiver und osteoblastischer Aktivität, wozu auch die Umgebung der Epiphysenfugen in Abhängigkeit von der Vaskularisation zählt. Erhöhte Aktivität zeigen auch subperiostale Knochenoberflächen der Metaphyse sowie metaphysäre Trabeculae und Havers'sche Kanäle der Diaphysen, wo-

gegen endostale und periostale Anteile der Diaphyse nur noch geringere Aktivitätsanreicherungen zeigen.

Erhöhte epiphysäre Anreicherungen im Vergleich zu diaphysären lassen sich anhand der vorliegenden Messungen der Femura bestätigen. Bei trägerfreier Applikation speicherten dist. Epiphyse, prox. Epiphyse und Diaphyse im etwaigen Verhältnis 7 : 4 : 3 (spezifische Organaktivität). Vergleichbare Verhältnisse finden sich auch bei geringen Trägerkonzentrationen bis 0,05 mg Y/kg KG, wenn man dabei die verringerte Gesamtaktivität des Femurs berücksichtigt. Bei hohen Trägermengen bis 1,00 mg Y/kg KG nimmt die Diaphysenaktivität erheblich zu, was jedoch auf die hohe Knochenmarksanreicherung infolge starker Kolloidbildung zurückzuführen ist. Es ergibt sich, daß eine gegenüber der Diaphyse vermehrte Epiphysenanreicherung unabhängig von der Trägerdosis erhalten bleibt.

Im Gegensatz zu gesundem Knochengewebe lassen sich in Bereichen pathologischer Prozesse von Knochen, wie Entzündungen, Traumen oder Geschwülste, erhöhte Aktivitätsablagerungen verzeichnen (6), wobei für Knochenmetastasen gegenüber gesundem Knochengewebe ein Anreicherungsfaktor von 5 gerechnet wird (11). Verstärkte Anreicherungen ließen sich auch im Bereich von Kallusbildung nach Knochenfrakturen nachweisen (9).

Therapeutische Möglichkeiten aus den Erkenntnissen der erhöhten Aktivitätsablagerung von Radio-Yttrium in den Regionen des vermehrten Knochenumbaus nach trägerfreier Applikation als Citratkomplex ergaben sich für eine palliative Schmerztherapie bei Knochenmetastasen (27), (28).

Trägerhaltige Radionuklidpräparationen zeigten in der Vergangenheit therapeutische Möglichkeiten speziell bei der intrakavitären Tumorthherapie. Siegel et al. (43) berichten über die Anwendung von $^{90}\text{-Yttrium}$ bei einem Trä-

gerzusatz von 100 - 200 mg inaktiven Yttriums zur intrakavitären Tumorbestrahlung nach intrapleuraler bzw. intraperitonealer Injektion. Auch mehrere Tage nach der Injektion fanden sich nur geringe Spuren von Radio-Yttrium im Blut.

Eine wichtige Einflußgröße auf die Verteilung von Radionukliden im RHS ist die Partikelgröße infolge der Kolloidbildung. Kleinste Kolloide mit einem Durchmesser $< 0,02 \mu\text{m}$ lagern sich in den Uferzellen des Knochenmarks und des lymphatischen Systems ab. Mittlere Partikel der Größe $1,00 \mu\text{m}$, die das Lungenkapillarbett noch passieren, zeigen eine rasche Aufnahme in die Milz, wobei etwas kleinere Kolloide außerdem noch von Kupffer'schen Sternzellen der Leber abgefangen werden. Für große Kolloide ab $10 - 20 \mu\text{m}$ gilt, daß sie sich nach i.v.-Injektion im Kapillarstrombett der Lunge festsetzen (34).

Im Rahmen eines autoradiographischen Verfahrens untersuchten Graul und Hundeshagen (16), (17) die Ablagerung von Radio-Yttrium in parenchymatösen Organen. Sie fanden in der Leber eine besonders starke 90-Yttriumanreicherung im Bereich der Kupffer'schen Sternzellen, der Gallengänge und Gefäßlumina, in der Milz im Bereich der Malpighischen Körperchen, in der Niere im Bereich der Sammelrohre und Hauptstücke und in der Lunge kranzförmige Schwärzungen im Bereich der Alveolar- und Bronchiallumina.

Alle gemessenen Organe außer Skelett und Nieren zeigen eine eindeutig vermehrte Aktivitätsanreicherung bei steigendem Trägergehalt.

Da bei sehr hohen Trägermengen vermehrt Makrokolloide entstehen, gehört die Lunge infolge vermehrt partieller Embolisierungen zu den kritischen Organen bei hohen Trägermengen. Bei Trägerkonzentrationen von $1,00 \text{ mg Y/kg KG}$ beträgt die spezifische Aktivität der Lunge das 4-fache des Wertes nach trägerfreier Applikation.

Retikulohistiocytäres Gewebe innerhalb des Lungenparenchyms führt dabei zu geringen Speicherungen auch nach trägerfreier Applikation von Radio-Yttrium.

Schmidtke, J. et al. (40) untersuchten den Einfluß des Trägerzusatzes nach Inhalationsversuchen mit ^{91}Y CL_3 . Es ließen sich keine wesentlichen Änderungen im Verteilungsmuster des Gesamtorganismus bei trägerfreier Yttriumlösung gegenüber den trägerhaltigen Präparationen feststellen. Eine Erhöhung der applizierten Dosis führte jedoch zu einer Herabsetzung der Resorption und damit zur stärkeren Retention in der Lunge. Es zeigte sich nach Trägerzusatz fast die doppelte Aktivitätsanreicherung im Lungenparenchym gegenüber der trägerfreien Applikation, jeweils unmittelbar nach Inhalationsende gemessen. Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Aktivitätskonzentration in den tracheobronchialen Lymphknoten und dem Trägergehalt, womit durch Trägerzusatz ein nicht unbedeutender Anteil lymphogen aufgenommen wird.

Während man bei den Organen des RHS von einer aktiven Speicherung von Radiokolloiden ausgeht, dürfte dies für den Magen-Darm-Trakt und die Muskulatur einschließlich Herzmuskulatur kaum zutreffen. Erhöhte Aktivitätsanreicherungen in den genannten Organen lassen sich eher durch anhaltend erhöhte Blutspiegel infolge hohen Trägergehaltes erklären im Sinne einer passiven Speicherung.

Intravenös und intrakardial injiziertes trägerfreies Radio-Yttrium verschwindet schnell wieder aus der Blutbahn. Spode (44) fand in einem entsprechenden Versuch nach 24 Stunden noch 0,2% der applizierten Dosis im Blut. In einer weiteren Studie fand er bei trägerfreier Applikation von Radio-Yttrium 3 Stunden nach i.v.-Injektion noch 0,7% der Dosis, während nach trägerhaltigen Präparationen der 3-Stunden-Wert über 8% lag (13).

Die Meßwerte der vorliegenden Arbeit zeigen gleiche Tendenzen. Nach trägerfreier Applikation werden 24 Stunden nach i.v.-Injektion noch 0,1% der Indikator-dosis im Blut gemessen. Mit steigendem Trägergehalt steigt dieser Aktivitätsspiegel bis auf etwa 10% bei 1,00 mg Y/kg KG.

Radio-Yttrium wird nach trägerfreier Applikation bevorzugt mit dem Harn ausgeschieden. Nach Zusatz von Träger muß jedoch mit einer vermehrten Ausscheidung über die Galle gerechnet werden, was zu einer erhöhten Darmanreicherung führt (13).

Dudley (8) vermutet bei hohen Trägerdosen neben einer Kolloidbildung auch eine hohe Magenanreicherung infolge einer Proteinatbindung von dekomplexiertem Yttrium.

Während Gensicke (12) keinerlei Nuklidbindung an Serumproteine nachweisen konnte, zeigten Rosoff et al. (38), daß im physiologischen pH-Bereich die Bindung freier Yttrium-Ionen an Alpha-Globuline selektiv gegenüber Albuminen mit steigender Yttriumkonzentration wächst.

Nach Catsch (4) ist die Eliminationsgeschwindigkeit der von den Plasmaproteinen gebundenen Nuklide aus dem Blut durchweg und um Größenordnungen kleiner als die der komplexgebundenen Nuklide.

Demgegenüber nimmt durch Chelierung der proteingebundene Anteil an Yttrium je nach Bindungsstärke des Liganden ab, wobei stabile Yttriumkomplexe nach Inkubation mit Serum bis zu 100% ultrafiltrierbar bleiben (37). Zum Beispiel lassen sich so mittels DTPA große Mengen von Radio-Yttrium rasch aus dem Körper durch die Nieren eliminieren (48).

Seidel et al. (42) fanden bei höheren Trägerdosen einen zunehmend proteingebundenen Anteil und folgerten

daraus, daß es sich im Falle höherer Trägerdosen um andersartige Assoziate von kolloidalem Yttrium und Proteinen handelt; den Proteinen käme die Funktion als sogenanntes Schutzkolloid zu, was seinerseits die relativ langsamere Plasmaclearance erklären würde.

Etwas schwierig zu erklären sind die Aktivitätswerte der Nieren. Bei Trägermengen von 0,025 mg Y/ kg KG, bei denen alle anderen Organe erste Aktivitätsveränderungen aufweisen, zeigt die Niere eine maximale Aktivitätsanreicherung. Bei allen anderen Trägerkonzentrationen oberhalb bzw. unterhalb dieser Konzentration fallen Organaktivität und spezifische Organaktivität in den Nieren wieder ab. Eventuell werden mittelgroße Kolloidpartikel von der Niere aktiv oder passiv gespeichert.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Organverteilung von Radio-Yttrium hängt in starkem Maße von den Bedingungen ab, unter denen die Inkorporation erfolgt. Insbesondere stellt die isotopische Trägermenge einen wesentlichen Faktor dar, wie schon mehrere Arbeiten beweisen (4), (8), (13).

Trägerfreies Radio-Yttrium als Citratkomplex zeigt nach i.v.-Injektion eine besonders hohe Affinität zum Skelettsystem neben geringfügigen Speicherungen im retikulo-histiocytären System (RHS) von Leber, Milz und Knochenmark. Durch Zusatz von Träger erreicht man über eine verstärkte Kolloidbildung eine vermehrte Aktivitätsspeicherung in retikulo-histiocytären Geweben, wobei die Skelettaffinität entsprechend abnimmt.

Durch steigende Mengen isotopischen Trägerzusatzes sollte herausgefunden werden, ab welcher Konzentration eine Veränderung im Organverteilungsmuster nach i.v.-Injektion von Radio-Yttrium gegenüber einer trägerfreien Applikation erfolgt. Präparationen mit darüber hinausgehenden Trägermengen in steigenden Stufen ermöglichten eine genaue Untersuchung der zu erwartenden Organumverteilungstendenzen.

Bei jeweils 10 Versuchstieren (Wistar-Ratten) wurde Radio-Yttrium (88-Yttrium) als Citratkomplex mit unterschiedlich großen Trägermengen (inaktives 89-Yttrium) i.v.-appliziert (trägerfrei; 1,000 mg Y/kg KG; 0,125 mg Y/kg KG; 0,050 mg Y/kg KG; 0,025 mg Y/kg KG; 0,010 mg Y/kg KG). 24 Stunden post injectionem wurden die Tiere durch Herzpunktion in Äthernarkose getötet und folgende Organe bzw. Gewebe zur Messung der Gammastrahlung entnommen: Blut, Leber, Magen-Darm-Trakt, Nieren, Milz, Lungen, Herz und beide Femura.

Wie zu erwarten, nimmt der Kolloidanteil nach Zugabe von inaktivem Träger (89-Y) im Milligramm-Bereich erheblich zu. Findet man nach trägerfreien Applikationen von 88-Yttrium als Citratkomplex noch hochselektive Knochenanreicherungen mit Skelettwerten von über 80% der applizierten Indikator-dosis, so fällt dieser Wert durch steigende Trägermengen von 0,01 - 1,00 mg Y/kg KG auf etwa 20% ab. Gleichzeitig weisen die Organe des histiocytären Systems eine verstärkte Aktivitätsspeicherung auf. Dabei zeigt sich in der Leber, ausgehend von einer Organaktivität von durchschnittlich 3,5% nach trägerfreier Applikation, eine vermehrte Aktivitätsspeicherung bis über 40% der Indikator-dosis bei einem Trägergehalt von 1,00 mg Y/kg KG. Die Organaktivität der Milz steigt von 0,1% nach trägerfreier Applikation auf etwa 3% nach zugesetztem Träger von 1,00 mg Y/kg KG. Gleiche Tendenzen zeigt auch die Speicherung im Knochenmark.

Bei den Versuchsreihen mit höchsten Trägermengen um 1,00 mg Y/kg KG läßt sich auch im Lungengewebe eine vermehrte Nuklidanreicherung nachweisen, die auf partielle Mikroembolisationen infolge einer Bildung grob disperser Makrokolloide im Kapillarstrombett des Lungenparenchyms zurückzuführen ist.

Erhöhte Aktivitätswerte im Herzmuskel, in der Skelettmuskulatur und im Magen-Darm-Trakt bei hohen Trägermengen lassen sich eher auf eine größere Verweildauer der Radio-kolloide im Blut zurückführen, dessen Aktivität bei höchsten Trägermengen von 0,1% auf über 10% ansteigt.

Unter den gegebenen Versuchsbedingungen dieser Arbeit hat ein Trägergehalt bis zu 0,01 mg Y/kg KG keinen Einfluß auf das Organverteilungsmuster.

Durch Erhöhung der Citratkonzentration konnte gezeigt werden, daß erste Organumverteilungstendenzen bei einem Trägerzusatz von 0,025 mg Y/kg KG wieder unterdrückt werden können, was eine hohe Affinität von Yttrium-Citrat zum Knochengewebe beweist.

F. TABELLENANHANG

Trägerfreie Applikation		Organaktivität (%)										S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$	
Skelett	72,9	82,1	77,9	84,8	71,2	83,8	90,7	87,9	76,4	78,7	80,6	6,3
Leber	3,6	3,0	3,6	3,5	3,9	3,0	3,0	3,2	4,5	3,3	3,5	0,5
Lungen	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1
Milz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Nieren	1,6	1,5	2,0	1,8	2,2	1,2	1,5	1,1	1,7	1,5	1,6	0,3
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0
Muskulatur	1,4	0,8	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,1	1,1	1,0	1,3	0,2
Magen-Darm	1,6	1,5	1,6	2,0	1,8	1,2	1,3	1,5	1,2	1,3	1,5	0,3
Retention	81,6	89,4	87,0	94,0	81,0	91,0	98,4	95,2	85,5	86,3	88,9	5,8

Tab. 5: Organaktivität (%) und Retention von $^{89}\text{-Yttrium}$ bei einer trägerfreien Applikation 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe A).

trägerfreie Applikation	spezifische Organaktivität (µ/g)										$\bar{x}$	S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Femur												
-prox. Epiphyse	1,97	2,22	2,10	2,45	1,79	2,27	2,35	2,48	2,17	2,09	2,19	0,21
-dist. Epiphyse	3,19	3,80	3,59	3,97	3,35	3,74	3,96	3,83	4,43	3,33	3,72	0,37
-Diaphyse	1,83	1,71	1,72	1,78	1,60	1,70	1,91	1,52	1,48	1,90	1,72	0,15
-Endochondr.	0,24	0,25	0,26	0,22	0,21	0,18	0,20	0,22	0,22	0,19	0,22	0,03
-epicart	2,15	2,45	2,26	2,49	2,03	2,50	2,71	2,59	2,43	2,46	2,41	0,20
Leber	0,28	0,23	0,24	0,26	0,29	0,27	0,26	0,31	0,42	0,30	0,29	0,05
Lunge	0,12	0,13	0,15	0,11	0,13	0,08	0,11	0,11	0,13	0,13	0,12	0,02
Milz	0,12	0,10	0,12	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,13	0,12	0,01
Niere	0,64	0,68	0,85	0,89	0,94	0,56	0,72	0,52	0,90	0,75	0,75	0,15
Herz	0,08	0,08	0,09	0,09	0,08	0,05	0,06	0,07	0,08	0,05	0,07	0,01
Blut	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Magen-Darm	0,05	0,04	0,05	0,05	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,05	0,01

Tab. 7: Spezifische Organaktivität (µ/g) von $^{88}\text{Yttrium}$ bei einer trägerfreien Applikation 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe A).

0,010mg Träger/kg KG			Organaktivität (%)									
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$	S
Skelette	59,1	57,5	57,5	82,3	85,0	81,0	80,7	85,4	86,0	85,2	83,1	5,5
Leber	3,8	3,4	3,5	3,0	2,9	3,0	2,9	3,8	3,2	3,3	3,3	0,3
Lungen	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1
Milz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Nieren	2,2	1,6	1,4	2,2	1,9	1,9	2,7	1,9	1,8	1,9	2,0	0,4
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Muskulatur	1,1	2,1	0,9	1,0	1,5	1,1	1,1	1,2	1,5	1,4	1,3	0,4
Magen-Darm	1,2	1,6	1,6	1,3	1,6	1,1	1,1	1,2	1,3	1,1	1,3	0,2
Retention	77,3	76,7	76,3	76,2	74,0	73,2	88,9	74,0	74,2	73,4	71,4	5,4

Tab. 9: Organaktivität (%) und Retention von $^{88}\text{Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,010mg. kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe D).

0,010mg Träger, kg KG		spezifische Organaktivität (%/g)										X	S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Femur													
-prox. Epiphyse	1,79	2,53	2,17	2,01	2,26	2,61	2,68	2,29	2,63	2,62	2,36	0,30	
-dist. Epiphyse	2,90	3,97	3,72	3,75	4,21	2,99	3,04	3,85	3,74	3,02	3,52	0,48	
-Diaphyse	1,47	2,03	1,83	1,83	1,96	1,99	1,85	1,97	1,92	1,94	1,88	0,16	
-Knochenmark	0,13	0,23	0,11	0,22	0,18	0,24	0,18	0,56	0,14	0,16	0,22	0,13	
-gesamt	2,00	2,61	2,57	2,49	2,59	2,44	2,37	2,63	2,65	2,47	2,48	0,19	
Leber	0,41	0,38	0,37	0,31	0,29	0,26	0,26	0,33	0,28	0,28	0,32	0,05	
Lunge	0,09	0,15	0,09	0,11	0,15	0,16	0,13	0,13	0,12	0,14	0,13	0,02	
Milz	0,11	0,15	0,12	0,13	0,18	0,15	0,17	0,14	0,15	0,16	0,15	0,02	
Niere	1,10	0,73	0,70	1,04	0,84	0,87	1,26	0,88	0,81	0,90	0,91	0,17	
Herz	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,01	
Blut	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	
Magen-Darm	0,05	0,07	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,01	

Tab. 9: Spezifische Organaktivität (%/g) von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von $0,010\text{mg/kg}$ Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe D).

0,025mg Träger/kg KG		Organaktivität (%)										
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$	S
Skelett	73,9	76,9	67,4	70,0	73,4	73,3	64,9	72,8	64,2	73,7	71,7	4,5
Leber	10,8	8,3	10,8	7,6	8,5	7,3	7,5	6,2	7,0	6,5	8,1	1,6
Lungen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,0
Milz	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Nieren	5,0	4,6	4,4	5,7	3,3	2,9	4,0	4,3	4,2	1,3	4,0	1,2
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Muskulatur	2,0	1,8	1,1	1,4	1,6	1,3	1,4	1,6	1,3	2,0	1,6	0,3
Magen-Darm	2,1	1,7	2,4	3,0	1,5	1,5	1,7	1,3	1,3	1,2	1,8	0,6
Retention	94,4	93,3	86,5	94,1	88,9	86,8	80,0	86,6	78,5	85,2	87,5	5,6

Tab. 10: Organaktivität (%) und Retention von 88-Yttrium bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe F).

0,025mg Träger/kg KG											
spezifische Organaktivität (%/g)											
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$ S
Femur											
-prox. Epiphyse	2,05	2,12	2,06	2,34	1,78	2,18	2,08	2,02	2,11	2,08	2,08 0,14
-dist. Epiphyse	3,51	3,89	3,34	3,71	3,48	3,82	3,75	3,37	3,21	3,74	3,58 0,23
-Diaphyse	1,74	1,77	1,94	1,62	1,72	1,85	1,61	1,64	1,22	1,43	1,60 0,20
-Knochenmark	0,32	0,16	0,22	0,17	0,25	0,18	0,25	0,34	0,45	0,48	0,28 0,11
-gesamt	2,14	2,26	2,14	2,45	2,29	2,26	2,03	2,24	1,95	2,38	2,12 0,15
Leber	0,79	0,67	1,19	0,78	0,89	0,69	0,76	0,66	0,71	0,70	0,78 0,16
Lunge	0,12	0,13	0,11	0,11	0,15	0,09	0,11	0,12	0,16	0,14	0,12 0,02
Milz	0,36	0,33	0,33	0,27	0,35	0,17	0,20	0,27	0,22	0,15	0,27 0,08
Niere	2,11	1,99	2,22	2,70	1,57	1,42	1,97	2,02	1,95	0,67	1,86 0,54
Herz	0,10	0,09	0,09	0,07	0,07	0,09	0,07	0,10	0,08	0,07	0,08 0,01
Blut	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01 0,00
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01 0,00
Magen-Darm	0,06	0,05	0,08	0,11	0,05	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,06 0,02

Tab. 11: Spezifische Organaktivität (%/g) von $^{88}\text{Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe F).

0,050mg Träger/kg KG		Organaktivität (%)										
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$	S
Skelett	52,6	52,7	50,4	50,4	50,6	62,0	53,9	46,9	46,0	46,4	51,2	4,7
Leber	30,5	29,4	32,9	28,8	27,3	29,5	27,5	31,6	30,7	32,0	30,0	1,9
Lungen	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
Milz	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,1
Nieren	1,7	1,9	1,6	2,7	1,8	1,9	2,3	1,4	1,8	2,3	1,9	0,4
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	0,4	0,3	0,5	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,4	0,1
Muskulatur	0,8	1,2	1,1	1,3	1,2	1,3	1,3	1,1	1,2	1,4	1,2	0,2
Magen-Darm	2,6	2,8	3,6	2,9	2,9	2,9	2,5	2,2	2,2	2,4	2,7	0,4
Retention	89,1	88,7	90,7	87,0	84,8	98,5	88,6	84,0	82,9	85,7	88,0	4,4

Tab. 12: Organaktivität (%) und Retention von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,050mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe E).

0,050mg Träger/kg KG		spezifische Organaktivität (%/g)										$\bar{x}$	S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Femur	1,25	1,43	1,35	1,29	1,29	1,53	1,36	1,37	1,51	1,45	1,38	0,09	
-prox. Epiphyse	2,35	2,23	2,47	2,21	2,15	2,82	2,41	2,32	2,61	2,59	2,42	0,21	
-dist. Epiphyse	1,13	1,04	1,13	0,89	0,83	1,37	1,15	1,41	0,86	1,11	1,09	0,20	
-Diaphyse	0,39	0,28	0,40	0,58	0,39	0,57	0,27	0,49	0,40	0,46	0,42	0,10	
-Knochenmark	1,57	1,80	1,48	1,53	1,53	1,94	1,66	1,40	1,40	1,39	1,55	0,16	
-gesamt	2,50	2,30	2,93	2,60	2,38	2,67	2,27	3,12	2,79	3,04	2,66	0,30	
Leber	0,13	0,11	0,16	0,17	0,13	0,15	0,19	0,12	0,15	0,16	0,15	0,02	
Lunge	0,42	0,33	0,55	0,52	0,41	0,27	0,45	0,44	0,44	0,57	0,44	0,09	
Milz	0,73	0,77	0,64	1,37	0,82	0,93	0,93	0,66	0,84	1,58	0,93	0,31	
Niere	0,38	0,08	0,07	0,11	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	0,13	0,09	0,02	
Herz	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,00	
Blut	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
Muskel	0,08	0,08	0,11	0,10	0,10	0,11	0,09	0,08	0,08	0,08	0,09	0,01	
Magen-Darm													

Tab. 13: Spezifische Organaktivität (% g) von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,050mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe E).

0,125mg Träger/kg KG		Organaktivität (%)										S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$	
Skelett	41,7	42,5	42,6	42,2	44,0	44,9	41,6	41,1	46,7	42,7	43,3	1,7
Leber	44,4	43,9	43,2	44,9	46,5	42,6	42,5	39,7	40,2	37,5	42,5	2,7
Lungen	0,3	0,2	0,4	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,1
Milz	0,5	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,1
Nieren	2,3	2,8	2,0	3,3	2,9	1,5	3,0	1,2	1,4	1,4	2,2	0,8
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	1,6	1,2	0,9	1,0	0,8	1,1	1,2	1,1	1,0	1,3	1,1	0,2
Muskulatur	1,5	1,4	1,0	1,4	0,7	1,2	1,3	0,9	1,7	1,7	1,3	0,3
Magen-Darm	3,0	3,4	1,8	2,0	2,1	2,0	3,6	2,8	3,2	2,0	2,7	0,7
Retention	99,0	95,9	92,3	95,6	97,6	93,9	94,0	87,5	94,9	87,4	93,8	3,8

Tab. 14: Organaktivität (%) und Retention von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,125mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe C).

0,125mg Träger/kg KG		spezifische Organaktivität (%/g)										
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$	S
Femur												
-prox. Epiphyse	0,98	1,04	1,21	1,08	1,34	1,21	1,33	0,81	1,10	1,02	1,11	0,16
-dist. Epiphyse	1,81	1,81	1,95	1,80	2,03	1,93	2,15	1,53	2,18	2,07	1,93	0,20
-Diaphyse	0,79	0,85	1,01	1,03	1,05	0,83	0,97	0,77	1,38	1,00	0,97	0,18
-Knochenmark	0,89	0,79	0,67	0,78	0,80	0,68	0,68	0,49	0,69	0,51	0,70	0,13
-gesamt	1,32	1,23	1,35	1,26	1,42	1,32	1,32	1,19	1,35	1,22	1,30	0,07
Leber	4,46	4,58	4,74	4,54	4,63	4,49	4,76	3,92	4,96	4,13	4,52	0,30
Lunge	0,24	0,25	0,35	0,25	0,19	0,19	0,29	0,13	0,14	0,20	0,22	0,07
Milz	0,94	0,83	0,82	0,93	0,81	0,66	0,87	0,74	0,62	0,62	0,78	0,12
Niere	1,10	1,30	0,94	1,58	1,37	0,72	1,43	0,54	0,68	0,61	1,03	0,38
Herz	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,08	0,06	0,08	0,08	0,07	0,01
Blut	0,03	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	0,06	0,05	0,05	0,06	0,06	0,01
Muskel	0,31	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Magen-Darm	0,12	0,10	0,05	0,06	0,08	0,07	0,12	0,09	0,10	0,06	0,09	0,03

Tab. 15: Spezifische Organaktivität (%/g) von ^{88}Y -Yttrium bei einer Trägerkonzentration von 0,125mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe C).

1,000mg Träger/kg KG		Organaktivität (t)										S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	X	
Skelett	20,7	22,1	20,3	20,4	19,0	24,5	18,1	18,4	21,1	24,8	21,0	2,3
Leber	44,7	42,7	46,3	41,7	43,2	43,5	47,4	40,9	44,5	43,4	43,8	2,0
Lungen	0,9	0,9	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	0,7	0,1
Milz	3,4	2,7	3,8	3,2	3,4	3,3	2,7	1,9	2,5	2,8	3,0	0,6
Nieren	0,6	0,6	0,9	0,8	0,7	0,6	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,1
Herz	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1
Blut	13,4	9,7	12,4	13,2	12,5	9,9	13,8	9,6	9,9	11,6	11,6	1,7
Muskulatur	4,2	3,5	5,9	4,2	4,1	4,4	3,2	6,4	4,2	4,4	4,5	1,0
Magen-Darm	7,8	6,4	6,2	6,4	5,7	6,8	5,4	6,6	6,5	6,8	6,5	0,7
Retention	95,3	94,0	90,8	90,8	90,2	93,7	92,2	85,3	90,1	95,3	91,9	3,6

Tab. 16: Organaktivität (%) und Retention von $^{88}\text{Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 1,000mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe B).

1,000mg Träger/kg KG		spezifische Organaktivität (%/g)										X	S
Ratte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Femur													
-prox. Epiphyse	0,37	0,37	0,35	0,33	0,31	0,35	0,32	0,30	0,34	0,30	0,33	0,33	0,03
-dist. Epiphyse	0,67	0,62	0,60	0,54	0,57	0,78	0,65	0,59	0,61	0,52	0,62	0,62	0,07
-Diaphyse	0,53	0,50	0,48	0,43	0,37	0,49	0,41	0,36	0,42	0,40	0,44	0,44	0,06
-Knochenmark	1,36	2,26	1,84	1,54	2,02	1,61	1,79	1,48	1,63	1,87	1,82	1,82	0,36
-gesamt	0,47	0,50	0,45	0,43	0,43	0,55	0,41	0,41	0,48	0,54	0,47	0,47	0,05
Leber	2,72	2,50	2,80	2,29	2,56	2,65	2,92	2,54	2,68	2,53	2,62	2,62	0,18
Lungen	0,60	0,57	0,54	0,45	0,53	0,42	0,47	0,38	0,43	0,42	0,48	0,48	0,07
Milz	2,93	2,99	3,49	3,19	2,91	3,82	3,67	2,25	2,84	3,18	3,13	3,13	0,46
Niere	0,23	0,22	0,35	0,26	0,23	0,30	0,30	0,32	0,31	0,31	0,28	0,28	0,04
Herz	0,17	0,23	0,22	0,18	0,19	0,14	0,18	0,12	0,12	0,14	0,17	0,17	0,04
Blut	0,50	0,37	0,46	0,47	0,46	0,37	0,52	0,36	0,38	0,42	0,43	0,43	0,06
Muskel	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00
Magen-Darm	0,19	0,15	0,18	0,14	0,14	0,18	0,14	0,18	0,16	0,17	0,16	0,16	0,02

Tab. 17: Spezifische Organaktivität (%/g) von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 1,000mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe B).

0,025mg Träger/kg KG bei doppelter Citratmenge						Organaktivität (%)	
Ratte	1	2	3	4	5	$\bar{X}$	S
Skelett	35,3	36,6	75,6	76,8	76,4	80,1	5,3
Leber	3,3	3,5	3,1	3,5	3,8	3,4	0,3
Lungen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Milz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Nieren	1,8	2,2	2,9	1,6	3,4	2,4	0,8
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
Blut	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0
Muskulatur	1,3	1,2	1,1	1,2	1,4	1,2	0,1
Magen-Darm	1,5	1,7	1,3	1,1	1,7	1,5	0,3
Retention	93,6	95,6	84,6	84,5	87,1	89,1	5,2

Tab. 18: Organaktivität (%) und Retention von 88-Yttrium bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht bei doppelter Citratzugabe 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe H).

0,025mg Träger/kg KG bei doppelter Citratmenge						spezifische Organaktivität (%/g)	
Ratte	1	2	3	4	5	$\bar{X}$	S
Femur							
-prox. Epiphyse	2,28	1,81	1,81	1,82	1,80	1,90	0,21
-dist. Epiphyse	3,71	3,43	3,00	2,88	3,13	3,23	0,34
-Diaphyse	1,70	1,91	1,40	1,62	1,71	1,67	0,18
-Knochenmark	0,32	0,23	0,23	0,21	0,17	0,23	0,05
-gesamt	2,59	2,55	2,22	2,29	2,21	2,37	0,18
Leber	0,28	0,35	0,31	0,34	0,33	0,32	0,03
Lunge	0,10	0,12	0,09	0,10	0,13	0,11	0,02
Milz	0,26	0,18	0,14	0,17	0,22	0,19	0,05
Niere	0,70	1,13	1,38	0,82	1,70	1,15	0,41
Herz	0,09	0,07	0,07	0,09	0,13	0,09	0,02
Blut	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Magen-Darm	0,05	0,06	0,05	0,04	0,05	0,05	0,01

Tab. 19: Spezifische Organaktivität (%/g) von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht bei doppelter Citratzugabe 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe H).

0,025mg Träger/kg KG bei halber Citratmenge						Organaktivität (%)					
Ratte	1	2	3	4	5	$\bar{X}$					
Skelett	71,4	65,2	59,5	71,8	70,9	67,8	5,3				
Leber	9,3	9,1	10,3	8,6	8,9	9,2	0,6				
Lungen	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0				
Milz	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1				
Nieren	2,1	2,1	1,8	1,7	1,9	1,9	0,2				
Herz	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0				
Blut	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0				
Muskulatur	1,0	0,9	1,2	1,2	1,2	1,1	0,1				
Magen-Darm	1,2	1,3	1,2	1,4	1,2	1,3	0,1				
Retention	85,5	79,1	74,5	85,1	84,6	81,8	4,8				

Tab. 20: Organaktivität (%) und Retention von 88-Yttrium bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht bei halber Citratzugabe 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe G).

0,025mg Träger/kg KG bei halber Citratmenge						spezifische Organaktivität (%/g)	
Ratte	1	2	3	4	5	$\bar{x}$	S
Femur							
-prox. Epiphyse	2,05	1,91	1,58	2,38	1,85	1,95	0,29
-dist. Epiphyse	3,88	3,21	2,67	3,25	3,41	3,28	0,43
-Diaphyse	1,37	1,54	1,40	1,22	1,36	1,38	0,11
-Knochenmark	0,48	0,45	0,23	0,30	0,26	0,35	0,12
-gesamt	2,46	1,95	1,80	2,11	2,12	2,09	0,25
Leber	1,03	0,85	0,91	0,85	0,85	0,89	0,07
Lunge	0,13	0,13	0,09	0,10	0,10	0,11	0,02
Milz	0,20	0,34	0,29	0,20	0,21	0,25	0,06
Niere	1,20	1,01	0,82	0,76	0,87	0,93	0,18
Herz	0,10	0,08	0,07	0,08	0,08	0,08	0,01
Blut	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Muskel	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Magen-Darm	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,01

Tab. 21: Spezifische Organaktivität (%/g) von $^{88}\text{-Yttrium}$ bei einer Trägerkonzentration von 0,025mg/kg Körpergewicht bei halber Citratzugabe 24 Stunden nach i.v.-Injektion als Citratkomplex an Ratten (Versuchsreihe G).

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Appelgreen, L.-E., Nelson, A., Ullberg, S.:
Distribution of 91-Yttrium in Mice studied by whole
Body Autoradiography.
Nota Rad Ther Phys Biol 4 (1966) 41-48
2. Armstrong, W. D.:
Citrate Metabolism in Bone
In: Radioisotopes and Bone
Edited under direction of Franklin McLean
Blackwell Scientific Publications. Oxford 1962
261-264
3. Bloom, W.:
Histological Changes Following Radiation Exposures
Radiology 49 (1947) 344-347
4. Catsch, A.:
Über das Verhalten von Metallen im Organismus unter
besonderer Berücksichtigung der Radionuklide
Die Naturwissenschaften 43 (1956) 242-246
5. Catsch, A.:
Experimentelle Grundlagen einer Therapie der Ver-
giftung mit radioaktiven Substanzen
Strahlentherapie 99 (1956) 290-300
6. Creutzig, H., Creutzig, A., Gerdtz, K. G., Greif, E.,
Eckhard, W.:
Vergleichende Untersuchungen mit osteotropen Radio-
pharmaka I. Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Anreicherung von 18-F , 85-Sr und 99m-Tc-EHDP .
Fortschr Röntgenstr 123 (1975) 137-143
7. Dudley, H. C.:
Influence of Chelates on the Metabolism of Radio-
 Yttrium (90-Y) I
J Lab Clin Med 45 (1955) 792-799
8. Dudley, H. C., Greenberg, J.:
Influence of Chelates on the Metabolism of Radio-
 Yttrium (90-Y) II
J Lab Clin Med 47 (1956) 891-897
9. Dudley, H. C., Greenberg, J.:
Influence of Chelates on the Metabolism of Radio-
 Yttrium (90-Y) III
J Lab Clin Med 52 (1958) 533-540
10. Farris, E. J., Griffith, J. Q.:
The Rat in Laboratory Investigation, 2nd Edition
Hafner Publishing Company N. Y. (1962)
pp. 290, 413, 417

11. Firusian, N., Schmidt, C. G.:
Neue Methode zur Behandlung inkurabler Schmerzzustände bei neoplastischer ossärer Infiltration
Dtsch Med Wschr 98 (1973) 2347-2351
12. Gensicke, F.:
Zur Frage des Transportmechanismus von Radionukliden im Blut
Strahlentherapie 118 (1962) 369-374
13. Gensicke, F., Spode, E.:
Über die Verteilung von Radioyttrium und Radioaktiven Seltenen Erden im Säugerorganismus
Zeitschrift für Naturforschung 16b (1961) 170-180
14. Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie
Teil B 1 (1976) 103, B 5 (1978) 60-62, B 6 (1978) 39, 102, 106, 107
Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York
15. Graul, E. H.:
Sicherheits- und Schutzprobleme bei Reaktorprojekten
Atompraxis 1 (1955) 9-13, 2 (1956) 13-17
16. Graul, E. H., Hundeshagen, H.:
Sicherheits- und Schutzprobleme bei Reaktorprojekten und Umgang mit Radioisotopen III
Atompraxis 2 (1956) 92-99
17. Graul, E. H., Hundeshagen, H.:
90-Yttrium-Organverteilungsstudien unter besonderer Berücksichtigung des autoradiographischen und papierelektrophoretischen Nachweisverfahrens
Strahlentherapie 106 (1958) 405-417
18. Hagemann, E., Schmidt, E.:
Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung
Walter de Gruyter Berlin (1960) 69, 84, 123, 124
19. Hamilton, J. G.:
The Metabolism of the Fission Products and the heaviest Elements
Radiology 49 (1947) 325-342
20. Hermann, G.:
Die einzelnen Isotope und Besonderheiten ihrer Bestimmung
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
Hrsg. v. H. Schwiegl und F. Turba 2. Aufl. (1961)
Bd. 1, 102-106

21. Hevesy v. G.:
Historische Übersicht der Anwendung von Isotopen-
indikatoren
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie
Hrsg. v. H. Schwiegl und F. Turba 2. Aufl. (1961)
Bd. 1, 536-537
22. Jowsey, J., Sissons, H. A., Vaughan, J.:
The Site of Deposition of Yttrium 91 in the Bones
of Rabbits and Dogs
J Nucl Energy 2 (1956) 168-176
23. Koch, W.:
Die Ablagerung radioaktiver Substanzen im Knochen
Köln und Opladen (1958)
(= Forschungsberichte des Wirtschafts- und Verkehrs-
ministeriums Nordrhein-Westfalen. Hrsg. v. L. Brandt
Nr. 394) 119-129
24. Kolditz, L.:
Anorganische Chemie Teil 2 (1980) 611-613
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften
25. Kükenthal, W., Renner, U.:
Leitfaden für das zoologische Praktikum
17. Aufl. Stuttgart (1978) 373-382
26. Kutzner, J., Becker, M., Grimm, W.:
Zur Osteotropie von Rhenium- und Yttrium-Komplexen
Nucl Med 22 (1983) 162-165
27. Kutzner, J., Dähnert, W., Schreyer, T., Grimm, W.,
Brod, K. H., Becker, M.:
90-Yttrium zur Schmerztherapie von Knochenmetastasen
Nucl Med 20 (1981) 229-235
28. Kutzner, J., Grimm, W., Brod, K. H., Rösler, A.:
Die Yttrium-90-Therapie von Knochenmetastasen
Dtsch Med Wschr 107 (1982) 1360-1361
29. Kutzner, J., Mittas, M., Grimm, W.:
Verteilungsmuster bei Ratten nach i.v.-Injektion
von 88-Yttrium-Verbindungen
Nucl Med 20 (1981) 35-39
30. Lederer, C. M., Shirley, V. S.:
Table of Isotopes 7. Aufl.
New York · London · Sydney (1967) 333-334
31. Lissner, J., Hug, O.:
Radiologie I
F. Enke Verlag Stuttgart (1980) 232-233

32. Lloyd, E.:
The Relative Distributions of Radioactive Yttrium
and Strontium and the Secondary Deposition of 90-Y
Built up from 90-Sr
Int J Rad Biol 3 (1961) 475-492
33. Marei, A. N., Borisov, B. K., Petukhova, E. V.:
The Content of 90-Sr in the Bone Tissue of the Popula-
tion of the Soviet Union (1959-1971)
J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 20 (1976) 257-265
34. Mikheev, N. B.:
Radioactive Colloidal Solutions and Suspensions
for Medical Use
At Energy Rev 14 (1976) 3-33
35. Neumüller, O. A.:
Römpps Chemie-Lexikon 7. Aufl. (1977) 3954-3955
Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart
36. Ramsden, E. N.:
A Review of Experimental Work on Radio-Yttrium
Comprising 1. the Tissue Distribution, 2. the
Mechanism of Deposition in Bone, and 3. the State
in the Blood
Int J Rad Biol 3 (1961) 399-410
37. Rosoff, B., Lewin, R., Hart, H. E., Williams, G. L.,
Laszlo, D.:
Interaction of Yttrium Compounds with Serum and
Serum Constituents in vitro
Arch Biochem Biophys 78 (1958) 1-9
38. Rosoff, B., Spencer, H.:
Binding of Rare Earths to Serum Proteins and DNA
Clin Chem Acta 93 (1979) 311-319
39. Schmeiser, K.:
Allgemeine, physikalische, chemische und biologische
Grundlagen. Das Arbeiten mit Isotopen
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie
Hrsg. v. H. Schwiegl und F. Turba 2. Aufl. (1961)
Bd. 1 177-178
40. Schmidtke, I., Schiessle, W., Philipp, K.:
Über den Einfluß des Trägerzusatzes bei Inhalations-
versuchen mit ⁹¹Y Cl₃
Strahlentherapie 122 (1963) 123-136
41. Schweitzer, G. K., Stein, B. R., Jackson, W. M. M.:
Studies in low Concentration Chemistry III. The
Radiocolloidal Properties of 90-Yttrium
J Am Chem Soc 75 (1953) 793-795

42. Seidel, A., Vladár, M., Volf, V.:
Der Einfluß der isotopischen Verdünnung auf das
Verhalten von Radio-Yttrium im Säugetierorganismus
Strahlentherapie 140 (1970) 717-720
43. Siegel, E. P., Hart, H. E., Brothers, M., Spencer, H.:
Radioyttrium (Y-90) for the Palliativ Treatment of
Effusions Due to Malignancy
J Am Med Assoc 161 (1956) 499-503
44. Spode, E.:
Über die Verteilung von Radio-Yttrium und radio-
aktiven Seltenen Erden im Säugerorganismus I
Zeitschrift für Naturforschung 13b (1958) 286-291
45. Spode, E., Gensicke, F.:
Zur Frage der Verteilung von 91-Radio-Yttrium
im tierischen Organismus
Die Naturwissenschaften 44 (1957) 118-119
46. Stather, J. W.:
Distribution of 32-P, 45-Ca, 85-Sr and 133-Ba as a
Function of Age in the Mouse Skeleton
Health Physics 26 (1974) 71-79
47. Stecher, P. G., Finkel, M. J., Siegmund, O. H.,
Szafranski, B. M.:
Yttrium
In: The Merck Index of Chemicals and Drugs
Seventh Edition, published by Merck & Co., Inc.
Rathway, N. J., U.S.A. (1960) 192, 1112
48. Steinbach, K.-H., Weber, E., Giss, M.:
Einfluß einer DTPA-Behandlung auf die Inkorporation
von 90-Yttrium, das aus dem Zerfall von 91-Strontium
entsteht.
Stahlentherapie 139 (1970) 318-322
49. Waynforth, H. B.:
Experimental and Surgical Technique in the Rat
Academic Press (1980) pp. 10, 36, 240, 241
50. Weast, R. C.:
Handbook of Chemistry and Physics
54th Edition, published by CRC Press, Cranwood
Parkway, Cleveland, Ohio (1973-1974) pp. 37, 38, 153,
267, 268, 345, 346
51. Wolff, H. P., Fischer, R.:
Yttrium
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie
Hrsg. v. H. Schwiegk und F. Turba 2. Aufl. (1961)
Bd. 2, 5-9

Herrn Prof. Dr. med. M. Thelen danke ich für die Möglichkeit, im Institut für klinische Strahlkunde experimentell tätig gewesen zu sein.

Herrn Prof. Dr. med. J. Kutzner danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Arbeitsthemas.

Herrn Dr. rer. nat. W. Grimm bin ich Dank schuldig für Hilfe und Unterstützung während der Durchführung der Versuche.

Frau Prof. Dr. med. D. Eißner danke ich für die freundliche Übernahme des 2. Gutachtens.

Lebenslauf

Am 25.04.1956 wurde ich, Günter Alfter, als drittes von vier Kindern des Angestellten Rudolf Alfter und dessen Ehefrau Marianne Alfter, geb. Funk, in Sinzig geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in Sinzig, anschließend die Realschule in Remagen und nach der Mittleren Reife das Friedrich Ebert-Gymnasium in Bonn, wo ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1976/77 war ich am Konservatorium der Stadt Köln im Fach Kirchenmusik eingeschrieben.

Zum Sommersemester 1977 nahm ich an der Friedrich Wilhelm-Universität in Bonn das Studium der Humanmedizin auf. Im August 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab.

Zum Sommersemester 1980 wechselte ich an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und nahm dort zusätzlich das Studium der Zahnmedizin auf. Im August 1980 bestand ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im April 1981 die Zahnärztliche Vorprüfung, im August 1983 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Oktober 1985 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

